Rainer K. Liedtke

Allgemeine Pharmakologie

Grundprinzipien der Therapie mit Arzneimitteln

INHALT

VORWORT

Medikamente therapeutisch anwenden bedeutet allgemeine Prinzipien der Pharmakologie praktisch umzusetzen. Die allgemeine Pharmakologie ist das Ergebnis eines interdisziplinären Zusammenwirkens der Medizin insbesondere mit Pharmazie und Biochemie. Daher reicht heute zur Arzneimitteltherapie die alleinige Kenntnis klinisch-medizinischer Fakten nicht mehr aus. Diese Verflechtungen in einführender Form und unter Vermittlung wesentlicher Grundlagen darzustellen, ist daher ein Anliegen dieses e-Script. Die dargestellten Prinzipien wurden meist mit praktischen Beispielen der speziellen Pharmakologie belegt. Mit Angabe einzelner Pharmaka ist aber, über deren beispielhaften Charakter hinaus, keine therapeutische Bewertung verbunden. Auf Abbildungen wurde, aus wissenschaflichen Aktualitätgründen, bewusst verzichtet. Studierenden empfehle ich hier ggfs.die *kursiv* gehaltenen Stichworte im Internet (z.B bei Wikipedia Enzyklopädie) weiter zu recherchieren. In Teilbereichen ist dieses e-Script ein weiter aktualisierter Excerpt meiner bereits vor über 10 Jahren für Ärzte und Apotheker herausgegebenen Bücher “Einführung in die Arzneilmitteltherapie“ und “Wörterbuch der klinischen Pharmakologie” (jew. 2. Aufl. G. Fischer, Stuttgart-New York).

München, Mai 2005
Dr. med. Rainer K. Liedtke

1. GRUNDBEGRIFFE

1.1 Pharmakologie, Toxikologie, Klinische Pharmakologie

Gegenstand der Pharmakologie ist die wissenschaftliche Untersuchung der Einflüsse von Pharmaka auf biologische Systeme. Pharmaka sind - in übergeordneter und *wertneutraler* Auslegung - biologisch wirkende Dosen von Stoffen, wobei unter Stoffen (oder Wirkstoffen)

chemische Elemente oder Verbindungen zu verstehen sind, die entweder als reine Chemikalien vorliegen oder Bestandteile von Naturprodukten (Drogen) oder Verarbeitungsprodukten sind. Der Terminus ***Stoff*** kennzeichnet die qualitative Natur des Pharmakons und bezieht sich auf dessen chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften. Demgegenüber gibt der in der Definition enthaltene Begriff der ***Dosis***, die Menge eines applizierten Stoffes, den quantitativen Aspekt wieder. Unter ***Wirkungen*** sind, ebenfalls wertneutral, alle mess-, fühl- oder anderweitig erkennbaren Reaktionen zu verstehen, die durch das Pharmakon in einem biologischen System ausgelöst werden. Als *biologisches System* kommen sowohl der intakte Gesamtorganismus als auch einzelne Organe, Gewebe und Zellen in Frage.

Obgleich der Begriff ***Pharmakon*** (gr.) Arzneimittel bedeutet, trifft dies aber nur auf einen Teil der Pharmaka zu. Zur Ausfüllung des Arzneimittel-Begriffes müssen zusätzliche, *nützlichkeitsorientierte* Kriterien zutreffen. Ein generell synonymer Gebrauch der beiden Begriffe ist daher nicht korrekt. Pharmaka können *auch* Arzneistoffe sein.

Innerhalb der Pharmakologie lassen sich in Bezug auf die Methodik und Fragestellung verschiedene Teilgebiete abgrenzen: Allgemeine Pharmakologie, Spezielle Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Toxikologie.

Gegenstand der *Allgemeinen Pharmakologie* ist die Untersuchung der *generellen Prinzipien und Mechanismen,* die der Auseinandersetzung von Pharmakon und biologischen Systemen zugrunde liegen. Endziel ist der Versuch, jene Gesetzmäßigkeiten allgemein zu formulieren, denen Pharmaka zur Entfaltung ihrer Wirkungen folgen müssen (z.B. die Prinzipien ihrer Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung und die Voraussetzung zur Anlagerung an Erfolgsorgane und der Wirkungsauslösung).

Die *Spezielle Pharmakologie* untersucht demgegenüber die spezifische Verhaltensweise einzelner Pharmaka und die entsprechenden Reaktionen des biologischen Systems. Sowohl allgemeine als auch spezielle Pharmakologie arbeiten überwiegend mit Tiermodellen, wobei die Einflüsse sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch unter künslich erzeugten, pathologischen Zuständen erfolgen können.

Die *Klinische Pharmakologie* untersucht demgegenüber Arzneimittelwirkungen am Menschen, wobei dies sowohl an gesunden Probanden erfolgt (*Humanpharmakologie*), als auch bei spezifisch erkrankten Patienten. Hauptziel ist die Ermittlung von ***Wirksamkeit***, ***Verträglichkeit*** und ***Unbedenklichkeit*** der Pharmaka. Dabei beinhaltet der Begriff der Wirksamkeit eine vom Standpunkt der therapeutischen Nützlichkeit ausgehende und auf eine bestimmte Anwendung abgestimmte Bewertung der Wirkungen des Pharmakons. Wirksamkeit hat somit gegenüber der neutralen Wirkung einen *normativen* Charakter und bewertet den Erfolgsgrad in Bezug auf Kriterien wie Heilung, Besserung des Zustandes oder Befindens, Verhinderung einer Reaktion oder Komplikation. In gleicher Weise ist auch die Untersuchung der Verträglichkeit nützlichkeitsbezogen und soll Auskunft über das Auftreten unerwünschter Wirkungen geben. Über den Begriff der Unbedenklichkeit (im anglo-amerikanischen Sprachraum weitgehend syn. ***safety***) werden Wirksamkeit und Verträglichkeit miteinander in Beziehung gesetzt. Hiernach müssen die mit der Applikation eines Pharmakons verbundenen potentiellen Risiken unerwünschter Effekte (Verträglichkeit) in einem zur Indikation und therapeutischen Nutzen (Wirksamkeit) *angemessenen Verhältnis* stehen. Diese Relation hängt aber auch von dem zu behandelnden Krankheitsbild ab. So wird bei Erkrankungen, die eines besonders eingreifenden Einsatzes bedürfen (z.B. Krebserkrankungen) die Toleranzgrenze für unerwünschte Wirkungen höher liegen als bei Anwendung eines zur Behandlung von Alltagskopfschmerzen eingesetzten Analgetikums.

Die ***Toxikologie*** beschäftigt sich mit den durch Pharmaka in biologischen Systemen ausgelösten *Schadwirkungen*. Die *Arzneimittel-Toxikologie* untersucht dabei speziell die bei Arzneimitteln nach bestimmungsmäßigem Gebrauch auftretenden unerwünschten Wirungen sowie von Vergiftungserscheinungen infolge Überdosierung. In solchen Rahmen gehört auch die vorklinische Prüfung der Verträglichkeit und potentieller Nebenwirkungen neuer Arzneimittel im Tierversuch, einbezüglich Untersuchungen zur Frage krebsauslösender Eigenschaften (*Cancerogenität*), Veränderungen im Erbmaterial (*Mutagenit*ät) und

Beeinflussung der Nachkommenschaft im Mutterleib (*Teratogenität*). Da jedes Arzneimittel letztlich dosisabhängig auch ein Gift *(Toxikon*) sein kann, ist die Abgrenzung der Toxikologie zur Pharmakologie nicht abrupt, sondern es bestehen *fließende Übergänge*, und ist mehr aus praktischen Erwägungen vorgenommen. So kann der Terminus ***Gift*** als ein vom Standpunkt der Schädlichkeit definierter Unterbegriff von Pharmakon aufgefaßt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß nicht nur Fremdstoffe (*Xenobiotika*), sondern auch bestimmte Nahrungsbestandteile (z.B. NaCl, 'Kochsalz') in hoher Dosierung Vergiftungserscheinungen hervorrufen können. Als Gifte im gebräuchlichen Sinne lassen sich daher, rein mengenmässig, solche Stoffe abgrenzen, die bereits in *minimalen* Dosen schädliche Wirkungen entfalten. Schädlichkeit ist hier zudem *humanmedizinisch orientiert*, da manche für den Menschen giftige Stoffe bei verschiedenen Tieren ohne Vergiftungserscheinungen aufgenommen werden können, bzw. auch umgekehrte Effekte bekannt sind. Die Schädlichkeit hängt zudem noch von der Ausgangslage ab. Wird z.B. einem Patienten mit Hochdruck ein blutdrucksteigerndes Mittel verabreicht, erzeugt in diesem Fall, der an sich bei richtiger Anwenung therapeutisch wertvolle Stoff, eine Schadwirkung.

Erst die genaue Kenntnis der Wirkungsweise von Giften und Vergiftungsmechanismen bei Arzneimitteln nach deren Überdosierung ermöglicht eine insgesamt sichere Pharmakotherapie, unter Einbezug der Kenntnisse von Abwehrmaßnahmen solcher potenziellen Effekte. Die *Klinische Toxikologie* beschäftigt sich hierzu speziell mit der Diagnose und Therapie akuter und chronischer Arzneimittelvergiftungen im Humanbereich. Spezialauskünfte bei solchen Notfällen können auch über offiziell eingerichtete Informationszentren für Vergiftungsfälle (meist Universitätskliniken) erteilt werden. Diese Zentren verfügen über Informationsdatein zu toxischen Stoffe, die in Gewerbe-, Haushalt- und Umweltchemikalien enthalten sind. Ein spezieller Zweig der Toxikologie findet sich noch in der *Gewerbetoxikologie*, die allgemein als Lehre und Forschung zu Giftwirkungen gewerblich angewandter Stoffe (z.B. Giftgase, Pestizide) betrachtet werden kann. Wesentliche Anliegen hier liegen in der Ermittlung von Toleranzgrenzen für Arbeitsstoffe (*MAK-Werte*: Maximal zulässige Arbeitsplatzkonzentration) sowie der Ausarbeitung von Schutz- und Verhütungsmaßnahmen gegen gewerbliche Vergiftungen.

1.2 Arzneimittel, Fertigarzneimittel

Der Begriff ***Arzneimittel*** (Heilmittel, Medikament) stellt eine *zweckorientierte,* vom Standpunkt der Nützlichkeit ausgehende, Übereinkunft dar. Allgemein sind Arzneimittel Stoffe, die bei Mensch und Tier zum Zwecke der Therapie, Diagnose oder Prophylaxe von Erkrankungen oder zwecks Modifikation physiologischer Funktionen eingesetzt werden.

Das *deutsche* Arzneimittelgesetz (AMG) definiert dies wie folgt: "Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen Körper oder tierisches Körper

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen"

Dieser Arzneimittelbegriff geht somit weit über den Rahmen einer Heilwirkung (*Therapie*) hinaus und umfasst u.a. auch Diagnostika. So besitzen aber auch hormonelle Verhütungsmittel keine direkte Heilwirkung, sondern erzeugen eine “Modifikation physiologischer Funktion” während prophylaktisch verabreichte Mittel den Ausbruch von Krankheit verhindern sollen. Auch Verbandstoffe und chirurgisches Nahtmaterial fallen unter diesen Arzneimittelbegriff. Die Anwendung läßt sich zudem unterteilen in *kausal* (z.B. Antibiotika bei Infektion), *symptomatisch* (z.B. Analgetika zur Schmerzmilderung), *prophylaktisch* (z.B. Chemotherapeutika bei Tropenkrankheiten, Schutzimpfung), *Substitution* (z.B. Ausgleich Mineralverluste, Blutersatz), als *unspezifischer Reiz* (z.B. lokale Anwendung

durchblutungsfördernder Salben bei Gelenkentzündung) oder *diagnostisch* (z.B. Röntgenkontrastmittel, Isotopen-Speicherungstests).

In der Regel können Arzneimittel nicht als reine Wirkstoffe, sondern nur als sogenannte ***Fertigarzneimittel*** **(*Spezialitäten*)** eingesetzt werden. Zahlreiche Faktoren (z.B. *Geruch, Geschmack, Farbe, Löslichkeit, chemische Instabilität*) lassen nur in seltenen Fällen die Einnahme des Wirkstoffes ohne pharmazeutische Vorbehandlung zu. Zudem muss die *Dosisgenauigkeit* gewährleistet sein. So könnte z.B. bei Einnahme eines für den Darmtrakt bestimmten Wirkstoffes in Form feinen Pulvers dieser bereits bei Einnahme teilweise zerstäubt sein oder im Mundraum verkleben. Die orale Verabreichung eines Stoffes der durch Magensaft zerstört wird, wäre sinnlos wenn er ohne entsprechende Schutzschicht gegen solche Einflüsse erfolgte. Zur Ausschaltung dieser Störfaktoren müssen Arzneimittel daher *technisch-pharmazeutisch in verabreichungsgerechte Formulierungen* gebracht werden. Dies kann erfolgen, indem die Wirkstoffe durch chemische Abänderungen (z.B. Salze) oder durch Ausstattung mit unterschiedlichen physiko-chemischen Eigenschaften (z.B. Makrokristalle) verabreicht werden, oder diese zusätzlich in bestimmte ***Arzneiformen*** (z.B. *Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, Infusionslösungen*) eingebracht werden. Die technisch herbeigeführten Änderungen müssen gewährleisten, daß die Wirkstoffe auch in ausreichender Geschwindigkeit und Menge aus diesen Formulierungen wieder *freigesetzt* werden und daß die dabei verwandten Hilfsstoffe weder störend wirken oder gar selbst toxisch sind.

Die *pharmazeutisch-technische Formgebung* (***Galenik***) kann zu erheblichen Änderungen des Freigabeverhaltens führen. So können gleiche Dosen des gleichen Wirkstoffes in unterschiedlichen Formulierung bei gleichen Patienten unterschiedliche Blutspiegel bewirken. Da unter Fertigarzneimitteln an den Patienten *abgabefertige Arzneimittelformulierungen* zu verstehen sind, beinhaltet der Begriff auch noch die *Verpackung* in Form geeigneter Behältnisse und mit therapiegerecht ausreichender Zahl an Einzeldosen und wobei der Wirkstoffgehalt (in einzelnen Tabletten, Dragees etc.) nur in einem bestimmten engen Bereich schwanken darf (Einheitlichkeit des Wirkstoffgehalts, syn. *content uniformity*). Zudem erfolgt die Herstellung nach qualitätskontrollierten Kriterien unter Bezug auf Reinheit und *Haltbarkeit* (*Stabilität,* Angabe Verfalldatum).

Für Arzneimittel gibt es im allgemeinen drei Bezeichnungsmöglichkeiten:

*1. **Chemische Bezeichnung**, z.B.5-Phenyl-5-äthylbarbitursäure; für praktischen Gebrauch meist zu umständlich*
*2. **INN** (**International Nonproprietary Name**); wird nach Prüfung durch Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf Vorschlag des Herstellers vergeben (syn. 'Generic name' hier z.B. Phenobarbital)*
*3. **Spezialitäten- oder Handels.Name**; geschützter Warenname des Herstellers (hier z.B. Luminal®). Kennzeichnet die abgabefertige Formulierung einschließlich aller verwandten Hilfsstoffe*.

1.3 Biologische Variabilität, Pharmakogenetik

Ein wesentliches Problem für jede biologisch orientierte Wissenschaft stellt das Auftreten biologischer Variabilität dar. Hierunter versteht man *individuelle Abweichungen in der Reaktion auf Pharmaka*. So können gleiche Dosen gleicher Arzneimittel bei verschiedenen Menschen unterschiedliche Blutspiegel oder unterschiedlich ausgeprägte Effekte hervorrufen. In Umkehr dazu sind bei verschiedenen Menschen zur Auslösung eines gleichen definierten pharmakologischen Effektes unterschiedliche Dosen des gleichen Arzneimittels erforderlich.

Diese individuelle Reaktionsweise kann entweder die Folge genetischer Einflüsse sein oder durch Beeinflussung des Verhaltens der Arzneistoffe durch äußerliche Faktoren bewirkt sein. Im Bereich der *nichtgenetischen* Einflüsse verändern insbesondere Faktoren wie *Alter, Geschlecht, vegetative Konstitution* die Reaktionen. So finden sich altersabhängig unterschiedliche Stoffwechsel-Raten (z.B. Enzymunreife bei Neugeborenen, Veränderung der Stoffwechselfunktionen im Alter), Änderungen im Verteilungsverhalten (z.B. geschlechtsabhängig unterschiedliche Verteilung Fettdepots) und unterschiedliches

Ausscheidungsverhalten. Vegetativ-konstitutionsmäßig kann auch die Vorerwartung des Patienten gegenüber seiner Therapie (z.B. bei Psychopharmaka) Änderungen der Wirkung herbeiführen. Weiterhin beeinflussen auch allgemeine Milieu-Faktoren wie *Klima*, *Umweltsstress*, *Tageszeiten* (*Chronopharmakologie*) die Wirkungsbedingungen. Letzeres über hormonelle Einflüsse und Änderungen im Herz-Kreislauf-System. So finden sich z.B. Tag-Nachtschwankungen von Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur. Das Steroidhormon Cortisol zeigt z.B. ein morgendliches Maximum. Eine unterschiedliche Ausprägung von Effekten ist zudem in Bezug auf die vorhandene Ausprägung einer vorliegenden Erkrankung in Betracht zu ziehen, da die Erkrankung selbst wieder Störungen verursachen kann. Letztlich sind noch andere *Begleitmedikationen* oder *spezielle Diäten* als Störfaktoren zu besichtigen.

Im Rahmen der biologischen Variabilität untersucht die ***Pharmakogenetik*** die durch Veränderungen im Erbmaterial hervorgerufenen Ursachen individueller Reaktionen auf Pharmaka. Da über das Erbmaterial (DNA) die Steuerung der Proteinproduktion erfolgt, finden sich bei Trägern mit spontanen Änderungen (*Mutationen*) im Erbmaterial auch Anlagerungsstellen für Pharmaka mit abweichender Struktur oder bestimmte für die Umwandling der Pharmaka erforderliche Enzyme zeigen abweichende Aktivitäten (cave: Rezeptoren und auch Enzyme sind Proteinstrukturen). Hierdurch kommt es für verschiedene Pharmaka zu Störungen ihrer Anlagerung an Erfolgsorgane, folglich zu Behinderungen in der Auslösung ihrer Wirkungen oder zu Änderungen ihres Stoffwechselverhaltens. Als Folge findet sich somit bei Trägern solcher Erbanlagen ein abweichendes Verhalten in Bezug auf Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung dieser Stoffe oder auch unerwünschte Wirkungen.

Die Änderungen der Erbanlage kann dabei in einzelnen Genen (*monogenetisch*), oder gleich mehreren Genen (*polygenetisch*) vorliegen. Ein klinisch bekanntes Beispiel für *monogenetisch* induzierte Änderung einer Enzymaktivität findet sich bei dem Tuberkulosemittel Isoniacid. Dieser Stoff wird in der Leber durch das Enzym N-Acetyl Transferase besser nierengängig gemacht. Die Aktivität dieses Enzyms ist somit für die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Isoniazid verantwortlich. Durch genetischen Defekt bedingt, findet sich bei zahlreichen Menschen aber eine geringere Konzentration dieses Enzyms in der Leber. Daher finden sich für Isoniacid auch zwei Gruppen an Patienten: Jene, bei denen die Isoniazid-Ausscheidung normal verläuft ("Schnellinaktivierer") sowie eine zweite Gruppe mit verlangsamter Ausscheidung ("Langsaminaktivierer"). Bei den Langsamaktivierern besteht daher Gefahr schleichender Überdosierung mit entsprechenden toxischen Erscheinungen. Klinische Beobachtungen zu den individuell auch sehr unterschiedlichen Ausscheidungsgeschwindigkeiten bei dem blutgerinnungshemmenden Bishydroxycumarin konnten demgegenüber als Folge *polygenetisch* vererbter Anlagen nachgewiesen werden.

Pharmakogenetische Einflüsse sind in verschiedenen Fällen keineswegs selten. So wird geschätzt, daß z.B. weltweit ca. 100 Millionen Menschen an einem Enzymmangel von Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase leiden. Hier kann es nach Gabe zahlreicher Pharmaka (u.a. Analgetika, Sulfonamide, Chemotherapeutika) zur Auslösung von Anämien kommen.

Die biologische Variabilität als Resultat vorab geschilderter Einflußgrößen ist auch die Ursache, daß eine eindeutig gesicherte Ermittlung von Arzneimittelwirkungen oft nicht über Einzelbeobachtung möglich ist, sondern Anwendung *statistischer* Verfahren voraussetzt. Erst hierbei kann ein Teil der formal störenden Einflüsse ausgeschaltet und besser übertragbare Gesamtaussagen erstellt werden. Bei einer statistischen Aussage ist allerdings wieder von Nachteil, daß es sich hier um eine Wahrscheinlichkeitsaussage (d.h. *Standardwerte, Standarddosen* etc.) handelt, die zwar auf die Mehrheit der behandelten Menschen zutrifft, aber keine Voraussage zuläßt, welche *speziellen* Individuen tatsächlich unter die Aussage fallen. Es muß daher therapeutisch stets damit gerechnet werden, daß für einige Menschen die Aussage (z.B. unter Bezug auf deren Dosierung) nicht zutrifft, somit hier Dosierungskorrekturen nach oben oder unten erfolgen müssen.

2. PHARMAKOKINETIK

Die Pharmakokinetik ist die Lehre und Forschung von der *quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und Pharmakon*. Sie beschäftigt sich insbesondere mit den Prozessen

von ***Absorption (Resorption***), ***Verteilung (Distribution***) und ***Ausscheidung (Elimination***). Unter klinischen Bedingungen stützt sich die Pharmakokinetik vorwiegend auf die in Körperflüssigkeiten (vor allem Blut, Urin) ermittelten Arzneimittelkonzentrationen, bzw. die hieraus erstellten ***Zeit-Konzentrations-Kurven***. Da die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels in der Mehrzahl der Fälle mit diesen Kurven korreliert, stellt die Pharmakokinetik eine wesentliche Grundlage zur Ermittlung quantitativer therapeutischer Daten dar (z.B. Dosis, Dosisfrequenz) .

2.1 Applikation

Unter Applikation von Arzneimitteln versteht man allgemein deren Verabreichung durch *Aufbringen auf Körperoberflächen oder deren Einbringung in das Körperinnere*. Als geeignete Körperoberflächen dienen Haut, Schleimhäute des Magen-Darmtraktes, und der Luftwege, Augenbindehaut, sowie Schleimhäute des Urogenitaltraktes. Einbringung in das *Körperinnere* kann entweder unter Umgehung von Resorptionsbarrieren erfolgen, als intravasale Applikation (*intravenös, intraarteriell* etc), direkt in Liquorraum (*intraspina*l) oder in Gelenkräume (*intraartikulär*). Demgegenüber bedingen Verabreichungen in oder unter die Haut sowie in den Muskel (z.B. *intrakutan, subkutan, intramuskulär*) eine vorherige Resorption des Wirkstoffes vom Applikationsort. Alle Verabreichung von Arzneimitteln, die nicht wie bei üblicher Nahungsaufnahme *oral* in den Darmtrakt erfolgen, nennt man *parenteral.*

Die Auswahl des Applikationsortes und der Applikationsart muß gewährleisten, daß der Wirkstoff in ausreichender Menge an den Wirkort gelangt. Er hängt auch von den chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes, den verfügbaren Arzneiformen sowie Besonderheiten von Seiten des Patienten ab. So kann bei verschiedenen Patienten eine orale Applikation (mechanische Hindernisse) unmöglich sein und eine parenterale Applikation erforderlich machen. Bei Patienten, die eine Therapie mit gerinnungshemmenden Stoffen erhalten, besteht beispielsweise bei intramuskulärer Applikation die Gefahr von Blutergüssen. Bei der Auswahl der Applikationsart ist zudem der erforderliche *Zeit bis zum Wirkungseintritt* und die *Dauer der erwünschten Wirkung* in Betracht zu ziehen (z.B. Notfälle).

Generell kann die Applikationsart zudem in eine ***allgemeine (systemische***) und eine ***lokale (topische***) unterschieden werden. Während bei der *lokalen* Therapie die Verabreichung des Mittels *direkt in den Krankheitsherd* bzw. das zu beeinflussende Gewebe erfolgt - ohne daß eine wirksame Menge in andere Teile des Organismus gelangt, wird bei der allgemeinen Therapie das Arzneimittel in den Körper eingebracht, nach Resorption im Organismus verteilt und gelangt auf diese Weise *auch* an den gewünschten Wirkort. Die lokale Therapie besitzt daher Vorteile gegenüber der Allgemeinbehandlung, doch läßt sie sich nur bei einer begrenzten Zahl von Krankheitszuständen anwenden. Sie ist zudem nur dort möglich, wo der Krankheitsherd von aussen direkt erreichbar ist. Vorwiegend oder ausschließlich dem Zwecke einer Lokaltherapie dienen daher z.B. *intraartikuläre* Injektionen. Bei diesen ergibt sich die Möglichkeit (z.B. infektiöse Gelenkentzündung) das systemisch ohnehin schlechter erreichbare Wirkungsfeld direkt mit hohen Antibiotika-Konzentrationen zu behandeln oder bei schmerzhaft-degenerativen Erkrankungen dort entzündungshemmende Mittel zu verabreichen. Allgemein eignet sich die lokale Applikation von Arzneistoffen auch zur lokalen Behandung schmerzhafter Muskeln, von Haut- und Schleimhauterkrankungen sowie zur Wundbehandlung (Chemotherapie Wundinfektion, Desinfektion von Wunden).

Bei der *allgemeinen* Behandlung ist zu unterscheiden zwischen Verabreichungen, bei denen eine Resorption des Wirkstoffes vom Applikationsort erfolgen muß, sowie jenen, bei denen dies nicht erforderlich ist. Letzteres umfaßt die *intravasalen* Injektionen, da hier nach der Verabreichung eine sofortige Verteilung im gesamten Körper einsetzt. Diese Applikationsart, bei der die *intravenöse* Applikation die praktisch wichtigste ist, eignet sich daher in allen Fällen, bei denen ein *schneller Wirkeintritt* von Bedeutung ist oder eine *exakte Dosierung* erforderlich wird. Da bei intravasalen Injektionen die Schutzbarrieren des Körpers künstlich durchdrungen werden, ist bei dieser Applikationsart besondere Aufmerksamkeit auf *Sterilität* der Injektionslösung sowie Durchführung unter sterilen Kautelen zu lenken, um eine Gefahr von Keimverschleppung zu vermeiden. Alle anderen systemischen Applikationen setzen eine Resorption vom Applikationsort voraus.

2.2 Absorption

Die ***Absorption*** *(= Resorption*) stellt die Aufnahme von Stoffen durch Zellmembranen oder biologische Barrieren in den Körper dar. Diese auch ***Penetration*** oder ***Permeation*** genannten Vorgänge der Stoffaufnahme und Gewebsdurchdringung erfolgen nach weitgehend ähnlichen Prinzipien, die aber von Seiten des Organismus durch verschiedene ortsabhängig zur Geltung kommende Faktoren (z.B. geweblicher Zustand der Resorptionsfläche) sowie von Seiten des Pharmakons (Stoffeigenschaften, Dosis) sowie verschiedene äussere Faktoren modifiziert werden.

2.2.1 Biologische Membranen

Die Hauptbarriere für eine Absorption stellen die ***Membranen*** der entsprechenden Organzellen dar, (z.B. der praktisch besonders wichtigen Schleimhautzellen des Dünndarms) während die Wände der Blutkapillaren leichter permeabel sind. Verschiedene Zellen (z.B. Darmschleimhautzellen) sind andererseits mit speziellen resorptiven Funktionen ausgestattet. Biologische Membranen, auch funktionell sehr unterschiedlicher Zellen, stellen sich elektronenoptisch mit einem gleichförmigen, dreischichtigen Bauprinzip dar: Zwischen zwei Proteinschichten ist eine Doppellage palisadenförmig angeordneter Lipidmoleküle eingeschlossen. Dieser Aufbau hat zur (sehr vereinfachten) Modellvorstellung, der sogenannten ***Einheitsmembran*** (engl. ***unit membrane***) geführt, die zur Erklärung der Membranpassage von Pharmaka herangezogen werden kann.

Biologische Membranen dürfen jedoch nicht als starre Strukturen aufgefaßt werden, sondern sie sind durch Molekülaustausch *permanentem Umbau* unterworfen. So können sich z.B. von der Membran Bläschen abschnüren, die an anderen Stellen wieder eingefügt werden oder auch Anschluß an intrazelluläre Membranstrukturen finden. Membranen stellen somit letztlich einen funktionellen Zustand des Zellgrundplasmas dar, das durch eine besondere Ordnung und Strukturierung der Lipid-Protein-Moleküle an einer Phasengrenze gekennzeichnet ist. Da ihr Aufbau unter *Energieaufwand* gebildet und erhalten wird, kann er einem raschen Wandel unterworfen sein.

Für das Modell der Einheitsmembran sind noch verschiedene Annahmen zu postulieren, damit die experimentell bewiesene Durchlässigkeit für Pharmaka erklärt werden kann. So müssen ***Poren*** für hydrophile Stoffe existieren, da diese sonst die Lipid-Schicht nicht durchdringen können. Für *lipidlösliche* Pharmaka muß angenommen werden, daß die netzförmig angeordnete Proteinschicht Maschen bildet, die für Stoffe bis zu einer bestimmten Molekülgröße durchlässig sind. Dies würde auch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten erklären, mit der Stoffe vergleichbarer Fettlöslichkeit aber unterschiedlichen Molekülgrößen und Molekülformen in die Zelle eindringen. Neben dem Modell der Einheitsmembran existiert noch eine ganze Anzahl weiterer Modelle, auf die hier nicht eingegangen werden soll. Diese neueren Modelle betonen noch stärker die bereits erwähnte *Dynamik der Membran*. Abschließend sei noch erwähnt, daß Membranen lebender Zellen über eine elektrische *Potentialdifferenz* zwischen Intra- und Extracellulärraum verfügen, und auch über diese Eigenschaft die Aufnahme von Pharmaka in Bezug auf den Ladungszustand fördern oder behindern können.

2.2.2 Absorptionsmechanismen

Die Penetration von Pharmaka durch biologische Barrieren erfolgt praktisch ausschließlich mittels *transcellulärer* Mechanismen, d.h. in Form einer Durchwanderung durch die Zelle. Zwar gibt es mit der sogenannten *Persorption* auch einen *intercellulären* Transport, bei dem unlösliche Partikel (z.B. Stärkekörner) zwischen den Zellen hindurchwandern, doch scheint diese Transportart für Pharmaka allgemein keine besondere Rolle zu spielen. Transzelluläre Mechanismen sind: ***Phagocytose*** und ***Pinocytose***, ***nicht-ionische Diffusion***, ***Diffusion durch Membranporen*** , ***Filtration*** *und* ***aktiver Transport***.

Phagozytose und Pinozytose

Phagozytose und Pinozytose werden als ***Endocytos****e*-Prozesse bezeichnet, bei denen durch Einstülpung der Zellmembran zum Zellinneren hin und anschließender Abschnürung eines Bläschens (*Vacuole*), Stoffe aus dem Extracellulärraum in die Zelle aufgenommen werden. Während mittels der *Phagocytose* ungelöste Partikel mit Durchmesser >0,1um in die Zelle transportiert werden, erfolgt bei der *Pinocytose* die Aufnahme von Flüssigkeiten mit den darin gelösten oder suspendierten Stoffen. Die Bedeutung der Phagocytose für die Resorption von Pharmaka ist noch in einigen Aspekten ungeklärt. Die Pinocytose dürfte der wesentlichere Prozeß sein, und ermöglicht insbesondere die Aufnahme großmolekularer *hydrophiler* Verbindungen.

Die größte Bedeutung für die Resorption von Pharmaka kommt aber sogenannten *passiven Transportvorgängen* zu, der *nicht-ionischen Diffusion* sowie der *Diffusion und Filtration durch Membranporen.* Dabei sind unter passivem Transport alle Vorgänge zu verstehen, bei denen Pharmaka oder auch andere Stoffe *ohne Energieaufwand* nach den Gesetzmäßigkeiten der ***Diffusion*** und ***Osmose***, einem Konzentrationsgradienten folgend, aus dem Extrazellulärraum in die Zelle hinein - und eventuell auf der Gegenseite wieder hinauswandern.

Nicht-ionische Diffusion oder Membrandiffusion

Die Mehrzahl an Pharmaka besteht aus organischen Verbindungen die lipidlöslich sind. Diesen gegenüber verhält sich z.B. die Darmwand funktionell wie eine Lipidmembran, so daß die resorbierte Menge an Pharmaka von deren *Lipidöslichkeit* abhängt. Diese Wirkstoffe lösen sich somit in der Zellmembran und streben ein Konzentrationsgleichgewicht an (z.B. zwischen Darminnenfläche und Gewebeseite der Darmzellen). Richtung und Geschwindigkeit der Wanderung hängen somit von den Konzentrationsverhältnissen auf den beiden Seiten der Membran ab. Stoffe, die z.B. auf der Gewebsseite angereichert sind, können demnach durchaus auch in den Darm transportiert werden. Dieser an sich übersichtliche Mechanismus wird aber durch *physiko-chemischen Eigenschaften der Pharmaka* kompliziert, da diese organischen Verbindungen, meist schwache ***Säuren*** oder ***Basen*** sind, die im biologischen Milieu (abhängig von pH-Wert) zu unterschiedlichen Anteilen in elektrisch neutraler oder elektrisch geladener, *ionisierter (dissoziierter*) Form vorliegen. Dies hat insofern Bedeutung für die Resorption, als die elektrisch neutralen Anteile lipidlöslich, die ionisierten Anteile sich demgegenüber hydrophil verhalten. Je größer der undissoziierte (lipidlösliche) Anteil des Pharmakons ist, um so besser ist die Resorbierbarkeit. Da der pH-Wert in den einzelnen Darmabschnitten unterschiedlich ist, finden sich hier unterschiedliche Relationen an dissoziiertem/undissoziiertem Anteil für ein Pharmakon, somit auch unterschiedliche Resorptionsraten. Generell folgt aus diesen Gesetzmäßigkeiten, daß solche Stoffe stets aus dem Raum abwandern, in dem sie geringer dissoziiert (besser lipidlöslich) sind, und sich dort anreichern, wo sie stärker dissoziiert vorliegen (stärker hydrophil) und somit schlechter penetrabel sind. Die Resorption der Stoffe in Form ihrer nicht-ionisierten Anteile wurde daher auch als *nicht-ionische Diffusion* (engl. ***non-ionic diffusion***) bezeichnet. Stoffe, die demgegenüber nicht dissoziationsfähige Verbindungen sind (d.h. stets nur neutrales Verhalten, z.B. Alkohol) werden demgegenüber aus allen Darmabschnitten gleich gut resorbiert. Die Resorptionsrate (aufgenommene absolute Menge/Zeiteinheit) ist dort nur vom Konzentrationsverhältnis des Stoffes auf beiden Seiten der Membran abhängig. Kleine Volumina hochkonzentrierten Alkohols werden somit schneller resorbiert und führen schneller zu einem entsprechenden Blutalkoholspiegel als große Volumina niedrig konzentrierten Alkohols.

Diffusion durch Membranporen und Filtration

Da hydrophile (bzw. lipidunlösliche) Stoffe und Ionen organischer Verbindungen nicht mittels der nicht-ionischen Diffusion resorbiert werden können, diese aber andererseits in der Zelle aufgenommen werden, kommt die Permeation dieser Stoffe offenbar durch sogenannte *hydrophile Poren* zustande. Da deren Größe und Anzahl pro Fläche (z.B. Darmoberfläche) begrenzt ist, ist auch die Aufnahmefähigkeit geringer als beim Transport durch Lipidmembranen. Die geringen Porengrößen erlauben zudem nur Durchtritt kleinmolekularer Verbindungen (Molekulargewichte bis zu 100). Wie die non-ionic-diffusion ist auch die Poren-Penetration primär ein passive, konzentrationsabhängige Diffusion. Für diesen Vorgang besitzt zudem die *Richtung des Wasserstromes* durch die Poren eine zusätzliche Rolle.

Wasserresorption fördert, Wassersekretion hemmt die Stoffaufnahme. Da das Ausmaß und die Richtung des Wasserstromes seinerseits nicht nur vom osmotischen Druck sondern auch vom *hydrostatischen* Druck und dem *mechanischen Gewebsdruck* beeinflußt werden, kommt es somit, neben der passiven Diffusion, gleichzeitig und in Abhängigkeit von den herrschenden Druckdifferenzen zwischen den Membranseiten, zu einer *Filtration* durch Poren.

Aktiver Transport

Verschiedene Nahrungsbestandteile (aber auch Pharmaka), die lipidunlöslich oder zu groß für eine Porenpassage sind, zu hohe elektrische Ladung besitzen, oder für die kein Konzentrationsgradient zwischen den Membranseiten besteht, können nicht durch passive Diffusion in die Zelle gelangen. Für ihren Transport existieren Systeme, die *Energieaufwand erfordern,* der ***aktive Transport***. Zu dessen zellulären Mechanismen herrschen teils noch einige hypothetische Vorstellungen. Prinzipiell geht man davon aus, daß bestimmte Membranbestandteile, ***Carrier*** (*Transporte*r) mit dem zu transportierenden Stoff einen Komplex bilden, in dieser Form die Membran (durch bestimmte Kanalstrukturen, channels) passieren, den Stoff auf der Gegenseite freigeben und zum Ausgangsort zurückkehren. Dabei erfolgt der Transport des Stoffes auch *gegen ein Konzentrationsgefälle* oder eine *elektrische Potentialdifferenz*. Der Mechanismus ist für bestimmte Stoffe spezifisch und lässt sich auch durch spezifische stoffwechselblockierende Substanzen hemmen. Die biologische Hauptbedeutung dieses Transportmechanismus liegt in der Absorption normaler Nahrungsbestandteile oder köpereregener Stoffe (z.B. Glucose, Aminosäuren, Mineralstoffe, Signalstoffe). Pharmaka, die aber chemisch diesen physiologischen Bestandteilen ähneln, können offensichtlich mit den gleichen Transportsystemen resorbiert werden.

2.2.3 Absorptionsbeeinflussende Faktoren, Bioverfügbarkeit

Ausmaß und die Geschwindigkeit der Absorption eines Pharmakons werden durch dessen *chemische und chemisch-physikalische* Eigenschaften sowie durch *biopharmazeutische* Faktoren beeinflußt. Hierzu gehören insbesondere ***Löslichkeitsverhalten***, ***Molekülgröße, Säure-Basen-Eigenschaften*** und die ***Arzneiform***.

Pharmakoneigenschaften

Da Pharmaka nach ihrer Applikation in der Regel zunächst in ein wässriges Medium (z.B. Darminhalt, Blut, Extrazellulärflüssigkeit) gelangen, in dem sie sich verteilen müssen, ist ein bestimmtes Mindestmaß an *Wasserlöslichkeit* erforderlich. Zur Durchdringung biologischer Membranen sind aber demgegenüber lipidlösliche Eigenschaften wesentlich. Während die Wasserlöslichkeit begrifflich nicht weiter erklärt werden muß, lässt sich die ***Lipidlöslichkeit*** nicht so exakt zu definieren. Sie wird generell für jedes Pharmakon durch dessen Löslichkeitsverhalten in Ölen und verschiedenen organischen Lösungsmitteln (z.B. Äther, Chloroform) experimentell ermittelt, und kann unter Bezug auf die eingesetzten Lösungsmittel somit unterschiedlich ausfallen. Lipid- und Wasserlöslichkeit eines Stoffes verhalten sich dabei umgekehrt proportional zueinander. Ein *gleichzeitiges* Vorliegen von Wasser- als auch Lipidlöslichkeits-Eigenschaften ist für die Aufnahmevorgänge, aber auch die nachfolgenden Verteilungs- und Ausscheidungsvorgänge besonders vorteilhaft.

Bei zunehmender Molekülgröße einer Verbindung nimmt die Beweglichkeit und speziell die Durchdringungsfähigkeit ab. Dies ist insbesondere bei hydrophilen Stoffen, die einer Porenpermeation unterliegen von Bedeutung. Die chemische Struktur ist demgegenüber für die Absorptionsvorgänge von geringerer Bedeutung, und mehr für die *Spezifität* der ausgelösten biologischen Wirkung und das Verteilungsverhalten wesentlich. Die Säure-Basen Eigenschaften der Pharmaka sind im Rahmen der Resorption, vor allem in Bezug auf den passiven Transportvorgang der nicht-ionischen Diffusion von Bedeutung, da das Verhältnis an dissoziiertem zu undissoziiertem Pharmakonanteil bei diesem Mechanismus ausschlaggebend ist. Letztlich können auch durch die Wirkstoffe selbst am Organismus Veränderungen verursacht werden, die ihrerseits das Absorptionsverhalten beeinflussen. Hierzu gehören: Änderungen der Größe hydrophiler Poren (z.B. durch Erdalkali-Ionen), Erhöhung der Membrandurchlässigkeit (z.B. durch Gallensäuren, Alkohole), Bildung schlecht

penetrabler Oberflächenschicht auf Schleimhäuten (mechanische Resorptionshindernisse z.B. durch Gerbstoffe).

Biopharmazeutische Faktoren, Bioverfügbarkeit

Verschiedene Eigenschaften des Wirkstoffes können, zur Verbesserung seines Absorptions- oder Verteilungsverhaltens, mittels pharmazeutisch-technologischer Verfahren modifiziert werden. Hierbei werden alle den Arzneistoff in seiner Effektivität ändernden chemischen, physikalisch-chemischen und verfahrenstechnischen Faktoren, als *biopharmazeutische Faktoren* bezeichnet. Die Untersuchung des Einflusses der Arzneizubereitung und der Arzneiform auf die biologische Wirkung ist daher Gegenstand der sogenannten ***Biopharmazie***. Generell sind folgende biopharmazeutische Faktoren wesentlich:

(a) Chemische Änderung eines als Säure oder Base vorliegenden Stoffes durch Salz- Ester- oder Komplex-Bildung.
(b) Ausstattung eines Stoffes mit unterschiedlichen physikalischen oder physikalisch-chemischen Eigenschaften, Modifikation Kristallstruktur, Unterschiede in Partikelgröße.
(c) Herstellungsverfahren und Zusammensetzung der Arzneiform; Einfluß der Hilfsstoffe.
(d) Unterschiede in der Arzneiform; z.B. Tablette, Dragee, Kapsel.

Wichtige Anliegen sind die Verbesserung der ***Löslichkeit*** und ***Lösungsgeschwindigkeit.*** So führen z.B. im Darm befindliche andere Inhaltsstoffe oft zu Störungen des Lösungsverhaltens im biologischen Milieu. Schwer lösliche oder unlösliche Pharmaka müssen daher mit Hilfe von *Lösungsvermittlern* in lösliche Verbindungen überführt werden, wobei sogenannte *hydrotrope Lösungsvermittler* aufgrund einer Oberflächenwirkung (d.h. ohne daß chemische Reaktion stattfindet) einen hohen *Verteilungsgrad (Dispersionsgrad)* der Wirkstoffe herbeiführen.

Die Resorption wird auch stark von der *Lösungsgeschwindigkeit* beeinflußt und hängt u.a. von der *Oberfläche der Stoffpartikel* ab. Pharmazeutische Verfahren können diese in äußerst feine Partikel zerlegen (*Mikronisierung*) und schwer lösliche Partikel lassen sich in fein dispergierte *Suspensionen* überführen, so daß sowohl die Löslichkeit als auch Lösungsgeschwindigkeit verbessert wird. Klinisch läßt sich nachweisen, daß bei einigen Herzglykosiden (z.B. Digoxin) mit den Tabletten die höchsten Blutspiegel erreicht werden, bei denen die partikelgrößenabhängige Lösungsgeschwindigkeit am höchsten ist. Manche Stoffe mit Säure-Charakter werden zur oralen Anwendung erst in ihre Salzform überführt, hierdurch aber im Magen wieder als freie Säuren ausgefällt und aufgrund eines dabei offensichtlich höheren Dispersionsgrades besser resorbiert. So läßt sich mit Verabreichung von Natriumacetylsalicylat ein weit höherer Blutspiegel erreichen, als mit der gleichen Dosis Acetylsalizclsäure. Unterschiede in der Löslichkeit sind auch durch *verschiedene Salzformen des gleichen Stoffes* möglich. Während z.B. Chinin-Salicylat eine Wasserlöslichkeit von nur 0,08 g/100 g Wasser zeigt, ist der Wert für dessen Hydrochloridform 5,6g/100 g Wasser.

Aufgrund der Tatsache, daß verschiedene Arzneimittelformulierungen mit gleichem Wirkstoffgehalt eine unterschiedliche Effektivität zeigen, wurde der Begriff der biologischen Verfügbarkeit oder ***Bioverfügbarkeit*** (engl.***bioavailability***) eingeführt um objektive Vergleiche zwischen verschiedenen Formulierungen sowie quantitative Angaben über das absolute Maß der Absorption zu erhalten. Man versteht dabei unter Bioverfügbarkeit eines Stoffes jenen *prozentualen Anteil an unverändertem Wirkstoff, der nach Verabreichung einer Arzneiform im Blut erscheint.* Dabei ist die Bioverfügbarkeit eines intravenös verabreichten Arzneimittels definitionsgemäß 100%. Während sich die *absolute* Bioverfügbarkeit auf die nach der Injektion im Kreislauf befindliche Wirkstoffmenge bezieht, werden bei der *relativen* Bioverfügbarkeit zwei auf gleiche Weise applizierte Formulierungen (davon eine als sogenannte Standardformulierung) miteinander verglichen.

Es ist zu berücksichtigen, daß die nach oraler Applikation im Blut befindlichen Wirkstoffmengen nicht in jedem Falle mit der resorbierten Dosis gleichzusetzen sind, da bereits bei der ersten Passage der Leber (***First-pass effect***) bei verschiedenen Pharmaka eine mehr oder weniger ausgeprägte Verstoffwechselung eintreten kann. Trägt man die Konzentrationen gegen die Zeit auf, so ist die Fläche unter der sich ergebenden Kurve ein

Maß für die Wirkstoffmenge im Blut. Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit können daher zum Vergleich die Flächen unter den Blutspiegelkurven, die mit den verschiedenen Formulierungen erhalten wurden, herangezogen werden.

2.2.4 Applikationen, die eine Resorption am Verabreichungsort voraussetzen

Orale Applikation

Sie ist der *physiologische und praktisch bedeutsamste Zufuhrweg*, insbesondere für Langzeittherapie (Selbstmedikation). Begrenzungen: Nicht geeignet für Stoffe, die im Magen-Darm-Trakt zerstört, nicht oder nicht ausreichend resorbiert werden oder dort Schädigungen hervorrufen. Die Aufnahme ist relativ langsam und kann starken individuellen Schwankungen unterliegen. Daher nicht geeignet für Notfälle oder Situationen, in denen exakte Dosierung erforderlich ist. Ausschlüsse von Seiten des Patienten: Bewußtlosigkeit, mechanische Hindernisse, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Kurzcharakteristik der einzelnen Verabreichungsorte nach oraler Applikation:

Mund-Rachenhöhle: Die dortige Schleimhaut zeigt gute Resorptionseigenschaften. Insbesondere von der Zungenunterseite (*sublingual*) oder aus den Backentaschen (*buccal*) ist eine rasche und fast quantitative Aufnahme möglich. Einwirkungen des Magensaftes und des Darm-Milieus mit den entsprechenden Enzymen werden vermieden, ebenso resorptionsverzögernde Einflüsse des Speisebreis. Da hier applizierte Pharmaka nach Resorption nicht unmittelbar die Leber passieren, kommt es nicht zur sofortigen Abbaureaktion durch dieses Organ. Unerwünschte Wirkungen im Magen-Darm-Trakt können vermieden werden. Der schnelle Wirkeintritt nach sublingualer Applikation, läßt sich beisielweise nach Verabreichung von Nitroglycerin-Zerbeißkapseln bei der Therapie von Angina pectoris Anfällen demonstrieren.

Magen: Nimmt als Resorptionsort keine besondere Stellung ein. Lipidlösliche Verbindungen können resorbiert werden, während ausschließlich *wasserlösliche Verbindungen oder solche mit starkem Säure- oder Basen-Charakter nicht permeieren.* Aufgrund des stark sauren pH werden Pharmaka mit schwachem Säurecharakter (die in diesem Milieu zu erheblichem Anteil in undissoziierter Form vorliegen) gut aus dem Magen resorbiert (z.B. Acetylsalicylsäure). Ebenso werden neutrale lipidlösliche Verbindungen (z.B. Alkohol) gut resorbiert. *Basische Verbindungen (z.B. Ephedrin, Aminopyrin) zeigen praktisch keine Penetration.*

Neben seiner Funktion als Resorptionsort spielt der Magen als *Passageorgan* eine erhebliche Rolle. So übt er in dieser Hinsicht vielfach einen *verzögernden* Effekt auf die Resorption aus. Die Magenpassage eingenommener Nahrung dauert ca. 1-3 Stunden und hängt weitgehend vom Füllungszustand und der Art der jeweiligen Mageninhaltsstoffe ab. Pharmaka ihrerseits können die Magenpassage verzögernd oder beschleunigend beeinflussen, indem Magenmotilität oder Magensekretion gehemmt oder stimuliert werden. Analgetika (z.B. Morphin) und verschiedene Hypnotika verzögern, Äthanol und Coffein beschleunigen die Magenpassage.

Verschiedene Pharmaka oder Genußmittel können eine Steigerung der Magen-Durchblutung verursachen und auf diese Weise ihre eigene Resorption oder die anderer gleichzeitig verabreichter Stoffe fördern. Praktisch bedeutsam ist Alkohol, unter dessen Einfluß die Resorption gleichzeitig zugeführter Stoffe derartig beschleunigt werden kann, daß normalerweise nicht schädliche Dosen toxisch wirken können. In einem gewissen Umfang kann der Zeitablauf der Resorption gesteuert werden, indem Zeitpunkt und Begleitumstände der Arzneimitteleinnahmen modifiziert werden, z.B. Einnahme auf leeren Magen, mit oder ohne Flüssigkeit, Art der Flüssigkeit, gleichzeitige Nebentherapie oder Zusammensetzung der Nahrung.

Dünndarm: Für die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen wie auch von Arzneimitteln das wichtigste Absorptionsorgan. Neben Membran-Diffusion können in diesem Darmabschnitt auch die anderen Resorptionsmechanismen (Persorption, spezifische Transportprozesse etc.) zur Wirkung gelangen. Grundsätzlich gilt auch hier, daß vor allem der Dissoziationsgrad

und die Lipidlöslichkeit das Ausmaß der Resorption bestimmen. Schwache Säuren und, im Gegensatz zum Magen, schwache Basen werden gut resorbiert. Langsamer erfolgt die Resorption stärker ionisierter Säuren und Basen, am langsamsten die Resorption vollständig ionisierter Verbindungen. Gewebliche und funktionelle Besonderheiten des Dünndarms begünstigen die Absorption. So wirkt sich vor allem die große Oberfläche aus, bedingt durch die Länge von mehreren Metern, zusätzlich erheblich vergrößert durch Ausbildung von Falten, Zotten und Bürstensaum der Schleimhautzellen. Gleichzeitig bewirkt die Länge dieses Darmabschnittes auch eine relativ lange Passagedauer, so daß eine weitgehend quantitative Resorption penetrationsfähiger Pharmaka gewährleistet ist. Die Absorptionsrate wird ferner vom funktionellen Zustand der Oberfläche beeinflußt. Entzündlich bedingte Durchblutungsstörungen führen zu einer Erhöhung der Aufnahme. In Bezug auf die Gefäßversorgung unterscheidet sich der Dünndarm von anderen Abschnitten (Mundschleimhaut und Rektum), da resorbierte Stoffe aber den Pfortaderkreislauf direkt potentiellen Stoffwechselprozessen in der Leber zugeführt werden. In der Mehrzahl der Fälle erfolgen in der Leber Inaktivierungsschritte. Verschiedene in inaktiver Form verabreichte Pharmaka können andererseits auch einen Aktivierungsprozess durchlaufen.

Colon und Rectum Der Dickdarm verhält sich qualitativ weitgehend wie der Dünndarm. In den vorgeschalteten Abschnitten nicht vollständig absorbierte Pharmaka können hier noch zu einem erheblich weiteren Anteil aufgenommen werden, wobei die relativ lange Verweilzeit begünstigend wirkt. Die resorbierende Oberfläche des Dickdarms ist, bedingt durch die Kürze dieses Abschnitts und einer ungünstigeren Oberflächengestaltung, gegenüber der Dünndarmoberfläche relativ klein. Die rektale Applikation ist eine Sonderform der enteralen Zufuhr von Arzneimitteln und bietet, wie die sublinguale Applikation, den Vorzug, daß die verabreichten Pharmaka nicht unmittelbar nach der Resorption durch Leber geschleust werden, da in beiden Fällen kein direkter anatomischer Verbund zum Pfortaderkreislauf besteht. Im Vergleich zur sublingualen Zufuhr sind jedoch größere Dosen bzw. Volumina applizierbar. Gegen Magen-Darmsekrete empfindliche Stoffe werden in der Regel in diesem Darmabschnitt nicht beeinträchtigt. Zur Anwendung gelangen die Arzneimittel meist in Form von *Suppositorien*, d.h. die Wirkstoffe sind in bei Körpertemperatur schmelzende Fette eingearbeitet.

Applikation über die Atemwege

Nasenhöhle: Besitzt gute Absorptionseigenschaften und ist für verschiedene lokaltherapeutische Maßnahmen, z.B. die Applikation schleimhautabschwellender Mittel (Sympathomimetika) leicht erreichbar. Für die klassische systemische Therapie besitzt sie aber nur geringe Bedeutung, da die verfügbare Resorptionsfläche klein ist. Eine weitere, prinzipielle, Möglichkeit ist direkte Beeinflussbarkeit vegetativer ZNS Funktionen über den in der Nasenhöhle befindlichen chemosensorischen Apparat (Bulbus olfactorius) Dies ist möglich da das Areal nerval direkt mit Hypothalamus und limbischem System verschaltet ist. Erste Untersuchungen über Anwendung niedriger Dosen verschiedener Neuromodulatoren (z.B. Oxytocin) oder hormonell wirkender Stoffe existieren.

Luftröhre, Bronchien: Die Schleimhaut dieses Bereichs besitzt vorwiegend Sekretions- und mechanische Transportfunktionen, verfügt aber auch über resorptive Eigenschaften. Für die systemische Therapie ist die Bronchialschleimhaut nur von untergeordneter Bedeutung. Erkrankungen des Bronchialtraktes selbst werden andererseits häufig mit lokaltherapeutisch wirksamen Arzneimitteln (antibakterielle und antiphlogistische Pharmaka, Expektorantien, Sekretolytika), die meist in Form von *Aerosolen* auf die Schleimhaut aufgebracht werden, angegangen. Hierbei handelt es sich nur teilweise um rein lokale Wirkungen an der Schleimhautoberfläche, da eine Penetration der applizierten Stoffe zu den unterhalb der Schleimhaut gelegenen Schichten (z.B. zur Bronchialmuskulatur) erfolgt. Dies ist beispielweise bei *Asthma bronchiale* der Fall, dessen Symptomatik u.a. durch Spasmen der Muskulatur im Bereich der kleinen Bronchien gekennzeichnet ist. Die hierbei verabreichten Wirkstoffe (Bronchospasmolytika vom Adrenalintyp) müssen die Schleimhaut durchdringen, um an der darunterliegenden Muskulatur ihren Effekt auszuüben..

Lunge: Neben dem Darm ist die Lunge ein Hauptabsorptions-Organ des Körpers. Ihr anatomischer Aufbau befähigt sie, neben der Aufnahme des Luftsauerstoffs, nicht nur zur

Resorption von anderen Gasen, sondern auch zur Absorption von Flüssigkeiten und festen Stoffen. Die zum Gasaustausch bzw. zur Absorption zur Verfügung stehende Lungenoberfläche beträgt beim Menschen ca. 70-100 m^2 und der Gesamtweg Luft-Blut entspricht mit 400-600 nm nur etwa 1/10-1/20 des Durchmessers eines Erythrocyten.. Zusätzlich absorptionsbegünstigend wirkt sich das engmaschige Netz von Kapillaren um die Lungenbläschen aus, sowie allgemein das Vorliegen von Druckverhältnissen, die zusätzlich auch die Resorptionsprozesse (die als Filtration verlaufen) im Lungenbläschenbereich begünstigen. Zur Absorption über die Lunge eignen sich generell alle chemischen Verbindungen oder Elemente, die bei normalen Druck- und Temperaturverhältnissen im *gasförmigen* Aggregatzustand vorliegen. Da, im Gegensatz zu den meisten anderen Applikationswegen, Gase nicht nur über die Lunge aufgenommen, sondern auch wieder ausgeschieden werden, läßt sich die Wirkung gasförmiger Pharmaka besser steuern als die nichtflüchtiger Stoffe. Abgesehen von der Therapie mit Sauerstoff, kommt die Anwendung gas- oder dampfförmiger Pharmaka allerdings derzeit praktisch nur für Narkosezwecke in Frage, wobei, unter den üblichen atmosphärischen Bedingungen, in Dampfform vorliegende Verbindungen den Gasen gleichgestellt werden können. Die Dosierung von Gasen über die Lunge erfolgt, im Gegensatz zu festen und flüssigen Arzneimitteln jedoch nicht über die Konzentration sondern deren *Partialdruck*. Da die Lunge aber auch Flüssigkeiten oder feste Partikel absorbieren kann, bietet sie sich auch hierfür als entsprechender Applikationsort an. Voraussetzung ist jedoch, daß die entsprechenden Stoffe in geeigneter Weise an die Oberfläche der Lungenbläschen herangebracht werden. Eine solche Möglichkeit besteht in der Zufuhr als Arzneimittel-*Aerosol,* worunter man *Zweistoff-Systeme* versteht, bei denen sich in einem Gas feste oder flüssige Stoffe im Zustand kolloidaler Verteilung befinden. Ist der dispergierte Stoff *fest,* spricht man von *Stäuben*, ist er *flüssig*, von *Nebeln*. Technisch lassen sich Aerosole in dieser Form durch Einwirkung von Ultraschall auf die zu vernebelnde Flüssigkeit oder mit Hilfe einer Druckluftdüse erzeugen. Für die therapeutische Anwendung von Arzneimittelaerosolen ist die Teilchengröße der vernebelten Arzneimittellösung von besonderer Bedeutung, da es von dieser abhängt, in welchem Abschnitt des Atemtraktes die Tropfen niedergeschlagen werden und zur Wirkung kommen. Teilchen mit einem Radius von 30 mm bleiben bereits in der Luftröhre haften, bei Durchmessern von ca. 0,1 mm werden die Partikel demgegenüber wieder abgeatmet ohne sich niederzuschlagen. Die Aerosoltherapie wird überwiegend für lokaltherapeutische Zwecke eingesetzt, für die systemische Anwendung hat sie sich (aufgrund Schwierigkeiten exakter Dosierung) derzeit noch nicht durchsetzen können. Allerdings wird neuerdings auch für Diabetiker, als Alternative zur Injektion, eine Aerosolformulierung mit Insulin therapeutisch eingesetzt

Subcutane und intramuskuläre Applikation

Die Arzneimittelresorption aus dem Magen-Darmkanal und dem Atemtrakt folgt Routen, die auch physiologischerweise der Stoffaufnahme in den Organismus dienen und denen gewisse Schutzfilter und Auswahlmechanismen vorgeschaltet sind. Demgegenüber wird bei der subcutanen Applikation, wie bei allen Formen einer Injektionsbehandlung, eine der physiologischen Schutzschichten des Körpers, damit deren *Abwehrmechanismen, durchbrochen*. Diesem Nachteil steht die *relativ genaue Dosierbarkeit* gegenüber. Da die Hautbarriere durch Einstich überwunden wird, ist für die Pharmaka nur noch eine Penetration in die Gefäße erforderlich, so daß weitgehende Gewähr für quantitative Resorption der zugeführten Wirkstoffmenge gegeben ist. Eine höhere Resorptionsgeschwindigkeit (somit rascherer Wirkeintritt) gegenüber enteraler Applikation, ist mit subcutaner Injektion aber nicht *grundsätzlich* verbunden. Die Resorption der in das subcutane Bindegewebe injizierten Pharmaka erfolgt fast ausschließlich über die Kapillaren. Hinsichtlich der Penetrationsmechanismen gelten auch hier allgemein die bereits geschilderten Gesetzmäßigkeiten der Passagevorgänge von Pharmaka durch biologische Membranen. Neben der Größe der resorbierenden Oberfläche (verfügbare Kapillarwandfläche) wird die Resorptionsrate auch von der Blutströmungsrate im Kapillarbereich beeinflußt, die ihrerseits durch verschiedene physikalische Maßnahmen (z.B. Temperatur) verändert werden kann. So kommt es unter lokaler Wärmeapplikation zu einer Förderung der Resorptionsvorvorgänge in dem entsprechenden Hautgebiet. bzw. unter lokaler Kühlung zu einer Hemmung.

Änderungen der kapillaren Resorptionsrate können aber auch durch im Injektionsbereich freigesetzte körpereigene Stoffe (z.B. Histamin) bewirkt werden, die ihrerseits die

Kapillarpermeabilität beeinflussen. Dabei kommt es aufgrund einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität durch diese Stoffe zu erhöhtem Flüssigkeitsaustritt und lokalen Ödemen, die an der Injektionsstelle eine Abnahme der Resorptionsrate verursachen. Da die subcutane Applikation eine Deponierung des Arzneistoffes im Bindegewebe bedeutet, hängt die Absorption des Wirkstoffes, somit nicht nur von der verfügbaren Kapillaroberfläche, sondern auch von der Struktur und dem Funktionszustand des Bindegewebes ab, da hierdurch die Ausbreitung des Pharmakons in diesem Gewebsraum bestimmt wird. Lokale und systemische Einflüsse auf das Bindegewebe können die Ausbreitung des Pharmakons, somit dessen Resorptionsrate, erheblich beeinflussen. So ist generell zur Applikation schon ein Injektionsdruck von 30-40 mm H_20 notwendig, damit der mechanische Gewebsdruck überwunden wird und überhaupt Einstrom in das Gewebe erfolgen kann. Die *intramuskuläre* Applikation zeigt grundsätzlich *keinen qualitativen Unterschied zur subkutanen Applikation*. Der Abtransport der Pharmaka erfolgt aber, aufgrund der besseren Gefäßversorgung, meist etwas schneller.

Haut: Dermale und transdermale Applikation

Physiologischerweise ist die Haut kein Resorptionsorgan, sondern stellt vielmehr eine wirksame Schutzbarriere gegen das Eindringen von Stoffen dar. Sie ist überwiegend als Ausscheidungsorgan eingerichtet. Daher spielt ihr Funktionszustand eine wichtige Rolle. Während die *intakte* Haut der Passage von Fremdstoffen einen erheblich größeren Widerstand als andere Organe entgegensetzt, können die meisten Pharmaka die Haut aber ohne Schwierigkeiten passieren, wenn die *Hornschicht verletzt oder entfernt* ist. Das Fehlen spezifischer Transportsysteme ist neben der Struktur der Hornhaut, deren Zellmembranen eine hohe mechanische und chemische Widerstandsfähigkeit besitzen und offensichtlich nicht über die in anderen Zellmembranen vorkommende wasserführenden Poren verfügen, eine zusätzliche ungünstige Bedingung für Absorptionsvorgänge. Der Wassergehalt der Hornhaut ist mit ca. 10% sehr niedrig und bedingt, daß die Diffusion eines Stoffes, der durch die Membran in die Zellen gelangt ist, im Cytoplasma relativ langsam ablaufen wird. Als weiterer resorptionshindernder Faktor kommt hinzu, daß die *Hornschicht keine Blutgefäße* besitzt.

Neben der *transepidermalen Passage* verfügt die Haut mit ihren *Anhangsgebilden*, Schweißdrüsen und ihren Ausführungsgängen, Haarfollikeln, nebst Talgdrüsen und Ausführungsgängen, über weitere Resorptionswege. Bedeutung kommt dabei vor allem dem Haar-Talgdrüsenapparat zu, der eine größere Permeabilität besitzt als die Epidermis. Die resorbierende Oberfläche dieser Organe ist allerdings im Vergleich zur Oberhaut gering, so daß Stoffe, die auch die Haut penetrieren können, nur zu einem geringen Teil über Hautanhangsgebilde aufgenommen werden. Anders verhält es sich mit Substanzen, die die Hornhaut nicht überwinden können. Diese werden fast ausschließlich über die Talgdrüsen und übrigen Anhangsgebilde aufgenommen. Ist die Hautbarriere passiert, können die Stoffe aus den tieferer Schichten in die Kapillaren aufgenommen werden. Für die percutane Resorption gelten generell die gleichen Penetrationsprinzipien wie für andere biologische Barrieren. Die Lipidlöslichkeit der zu resorbierenden Verbindung hat dabei eine besondere Bedeutung, da sich die Oberhaut ebenfalls wie eine Lipidmembran verhält, durch die Fremdstoffe nach Maßgabe ihrer Lipidlöslichkeit diffundieren können. Daneben bestimmen, in geringerem Maße, auch Molekülgröße und Molekülstruktur die Aufnahme. Die verbesserte Absorption mancher Pharmaka, die nach Abreiben der Haut mit Lipidlösungsmitteln wie Äther oder Alkohol beobachtet wird, beruht weniger auf einer Entfernung der die Hautoberfläche bedeckenden Lipidschicht sondern mehr auf einer Desintegration der Zellmembranen von tiefen Lagen der Hornhaut.
Die Anwendung von Arzneimitteln an der Hautoberfläche selbst dient in erster Linie der Erzielung *lokaler* Wirkungen, also vorwiegend dermatologischen Indikationen. Etwa 5% aller verordneten Arzneimittel werden auf die Hautoberfläche appliziert, bei manchen auch systemisch hochwirksamen Stoffen (z.B. Corticosteroide) beträgt der Anteil topisch angewandter Präparate bis zu 50%.

Für *systemische* Anwendungen werden in den letzten Jahren zunehmend sogenannte *Transdermale Therapeutische Systeme* (*TTS*) eingesetzt. Dies sind technische Pflastersysteme (Membran- und Matrix-Systeme) die Arzneistoffe durch die Haut unter Bedingungen kontrollierter passiver Diffusion in den systemisch Kreislauf freisetzen. Beispiele

für diese Anwendungen finden sich im Schmerz-Bereich (u.a. Fentanyl, Lidocain, Bupivacaine, Buprenorphin), im Herz-Kreislauf-Bereich (u.a. Glyceroltrinitrat bei Angina pectoris), bei menopausalen Beschwerden (Substitution Sexual-Steroide) und zur transdermalen Kontrazeption. Vorteile solcher Anwendungen sind deren teils deutlich geringere Raten an unerwünschten Wirkungen, Reduzierung des *First pass effektes* (bei Steroidhormonen) und Umkehrbarkeit (Unterbrechung) der Therapie.

3.1 Verteilungsräume

Nach Applikation und Absorption vom Verabreichungsort muß das Pharmakon zu seinem Erfolgsorgan gelangen. Hierzu ist eine Verteilung (engl. ***distribution***) erforderlich. Unter Verteilung versteht man allgemein die Ausbreitung eines i.v. verabreichten oder extravasculär applizierten und absorbierten Pharmakons über einzelne oder mehrere Verteilungsräume bzw. den Gesamtorganismus. Die Verteilung erfolgt bevorzugt über die Blutbahn, nur in begrenztem Ausmaß bzw. Sonderfällen zunächst über die Lymphwege. Wichtigster Transfermechanismus bei der Verteilung von Pharmaka ist die *Diffusion*, während andere Prozesse (Filtration, aktiver Transport) nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Verteilungsgeschwindigkeit und die erreichten ***Verteilungsräume*** sind für Wirkungseintritt, Wirkdauer und unter Umständen auch die Wirkungsintensität mitbestimmend. Diese Faktoren ihrerseits sind vor allem abhängig von: Herzförderleistung, Ausmaß Gewebs- bzw. Organdurchblutung, Blutweg vom Applikationsort, Permeabilitätseigenschaften zu passierender Membranen, physikalisch-chemische Stoffeigenschaften (Molekülgröße, Lipidlöslichkeit, Säure-Basen-Eigenschaft etc.) in Relation zum Milieu. Dementsprechend kann sich das Verteilungsmuster zeitbedingt ändern. Ebenso können pathologische Zustände das Verteilungsverhalten von Pharmaka beeinflussen. Unter *Verteilungsräumen (Verteilungsphasen*) oder ***Kompartimenten*** versteht man dabei die Räume, in denen sich die applizierten Pharmaka ausbreiten können. In Abhängigkeit von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Stoffes und körpereigenen Faktoren (Blutweg, Blutversorgung, spezielle biologische Barrieren etc.) kann sich dies über einzelne oder mehrere Kompartimente verteilen. Als Verteilungsräume kommen in Frage:

Plasmavolumen (Gefäßraum)
Extracelluläre Flüssigkeit, zusammengestz aus:
(a) Plasmawasser
(b) leicht diffusibler interstitieller Flüssigkeitsphase
(c) schwer diffusibler interstitieller Flüssigkeitsphase
(Flüssigkeit im dichten Bindegewebe von Haut, Muskel, Knochen und Knorpel)
(d) transzellulärer Flüssigkeitsphase
(Liquor cerebrospinalis, Gallenflüssigkeit, Urin in Harnwegen, Flüssigkeit im Magen-Darm-Trakt, exogene Drüsen, Gelenke und Augenkammern)
Gesamtkörperwasser
Spezielle Verteilungsräume

Zu unterscheiden vom Verteilungsraum ist das ***Verteilungsvolumen***, das eine rechnerische *fiktive Größe* darstellt, und das scheinbare Volumen der Verteilung eines Stoffes im Organismus kennzeichnet. Es ist eine mathematische Proportionalitätskonstante, die die Stoffmenge im gesamten Organismus relativ zu derjenigen im Plasma angibt. Das Verteilungsvolumen eines Pharmakons ist, neben der Dosis, für die Konzentration am Wirkort mitbestimmend. Seine Kenntnis ist somit eine wesentliche Voraussetzung für eine exakte Dosierung. Das Verteilungsvolumen ist eine relativ konstante Größe, weist aber interindividuelle Variationen auf. Es kann sich insbesondere unter pathologischen Bedingungen wie auch unter Einfluß pharmakotherapeutischer Maßnahmen verändern.

Der *Gefäßraum* bzw. das *Plasmavolumen* ist das anatomisch am besten abgegrenzte Kompartiment und wird seitens der Pharmakokinetik auch als *zentrales Kompartiment* (im Gegensatz zum peripheren Kompartiment) bezeichnet. Von klinischer Seite ist dieser Verteilungsraum deshalb von besonderer Bedeutung, da die Konzentration eines Pharmakons im Verteilungsvolumen Blut ('Blutspiegel') in der Regel als Bezugsgröße für die therapeutische Effektivität verwandt und mit der am Wirkort erforderlichen Konzentration korreliert wird. Dies erfolgte aus praktischen Gesichtspunkten, da Blutkonzentrationen als

Kenngrößen noch relativ am leichtesten zu ermitteln sind, und in vielen Fällen (keineswegs immer) mit der Konzentration am Erfolgsort gleichgesetzt werden können. Es ist aber zu beachten, daß die *Blutkonzentration eine dynamische* Größe ist, *Resultat mehrerer gleichzeitig ablaufender Prozesse*: Freisetzungsverhalten des Stoffs aus der pharmazeutischen Zubereitungsform, Absorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung (die zudem noch durch pathologische Veränderungen modifiziert werden können). Aus diesem Grund sind Einzelwerte der Blutkonzentration wenig aussagekräftig. Erst die Verfolgung des Blutspiegelverlaufes mittels mehrerer zeitlich verschobener Messungen der Konzentrationen (*Zeit-Konzentrationskurve*) gibt genauere Auskunft, da ihr Verlauf von den verschiedenen beeinflussenden Komponenten mitbestimmt wird, und auch in Beziehung zu Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Wirkintensität steht.

Mathematisch gesehen entspricht der Verlauf einer Zeit-Konzentrationskurve nach Applikation eines Pharmakons in ein dem Blut vorgeschaltetes Kompartiment (d.h. bei vorhergehender Resorption) der Resultante zweier exponentiell gleichzeitig verlaufender Vorgänge, die durch die Absorption und die Ausscheidung bewirkt werden. Diese charakteristische Kurve ist als *Bateman-Funktion* benannt (nach gleichnamigem Physiker, der 1910 die der Beschreibung dieser Kurve dienende mathematische Formel für die Charakterisierung des Zerfalls radioaktiver Isotope ermittelte). Aus der Bateman-Funktion lassen sich die meisten relevanten quantitativen Kenndaten, (z.B. u.a. *Absorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit*) rechnerisch ableiten.

Der nach der Verteilung im Gefäßraum nächst übergeordnete Verteilungsraum, ist der *Extracellulärraum (ECR*) bzw. die *Extracellulärflüssigkeit (ECF*). Die ECF verteilt sich entsprechend Uneinheitlichkeit des ECR auf unterschiedliche Kompartimente bzw. morphologisch nicht eindeutig begrenzte Bereiche. Sie weist somit keine einheitliche Zusammensetzung auf, spielt aber bei der Verteilung im Organismus eine wesentliche Mittlerrolle. Da sie ein Medium mit bevorzugt wäßrigem Charakter ist, müssen Arzneimittel über ein gewisses Maß Wasserlöslichkeit verfügen um sich hinreichend in ihr verteilen zu können. Für die Verteilungsvorgänge ist weiterhin der Protein-Reichtum der intravasalen Extrazellulärflüssigkeit und die Proteinarmut der extravasalen Interstitialflüssigkeit (Filtrationsvorgänge) bedeutungsvoll.

Das *Plasmawasser* (ca. 4,3% des Körpergewichtes) und das leicht diffusible interstitielle Wasser (ca. 11% des Körpergewichtes) bilden die Extrazellulärflüssigkeit im engeren Sinne, die systemisch verabreichte Pharmaka auf ihrem Weg zum Wirkort in der Regel passieren müssen. Hiervon graduell abzugrenzen ist die schwer diffusible interstitielle Flüssigkeit (ca. 10% des Körpergewichtes). Besondere Verteilungs- bzw. Permeations-Bedingungen gelten für die einzelnen Anteile der transzellulären Flüssigkeit, da hier besondere Barrieren existieren (z.B. *Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke*) die von vielen systemisch applizierten Pharmaka nicht überwunden werden können.

Dem ECR folgt als nächst übergeordneter Verteilungsraum das *Gesamtkörperwasser* (GWK), welches zusätzlich das intracelluläre Flüssigkeitsvolumen enthält. Das GKW-Volumen weist erhebliche altersabhängige und individuelle Unterschiede auf und nimmt mit zunehmendem Alter ab.

Als weiterer Verteilungsraum können schließlich noch spezielle Gewebsarten angesehen werden, in denen sich bestimmte Stoffe gegenüber dem restlichen Organismus anreichern können (z.B. Jod im Schilddrüsengewebe).

3.2 Ursachen unterschiedlicher Verteilung

Pharmaka verteilen sich in der Regel *nicht* gleichmäßig im gesamten Organismus. Die Ursachen hierfür liegen insbesondere in unterschiedlicher Blutversorgung der Organe und Gewebe, unterschiedlichem chemischen Bindungs- und Löslichkeits-Verhalten der Pharmaka, sowie spezieller biologischer Barrieren. Während in gut durchbluteten Geweben ein schnelles Verteilungsgleichgewicht erreicht wird, dauert dieser Prozess in schwächer durchbluteten Geweben wesentlich länger (z.B. Fett- und Knochen-Gewebe).

Zahlreiche Pharmaka werden zu einem bestimmten Anteil an *Plasmaproteine* (insbesondere Albumine) gebunden und sind in dieser gebundenen Form zunächst pharmakologisch unwirksam. Die ***Plasmaproteinbindung*** erklärt auch einen verzögerten Wirkungseintritt dieser Stoffe, da Effekte erst darin auftreten, wenn die Plasmaproteine so weit abgesättigt sind, daß sich der Stoff in seiner freien Form in ausreichender Konzentration anreichern kann. Stoffe, die starker Plasmaproteinbindung unterliegen (z.B. Sulfonamide, Phenylbutazon, Thyroxin) führen auch zu *Depoteffekten.* Nach Ausscheidung des frei zirkulierenden Anteils werden die plasmaproteingebundenen Anteile nach und nach wieder freigesetzt und können dann ihre Wirkung entfalten, so daß letztlich Wirkungsverlängerung eintritt. Bei Stoffen, die hohe Bindungsfähigkeit zu Plasmaproteinen zeigen (z.B. Phenylbutazon) kann der Blutspiegel daher die gewebswirksame Konzentration weit übertreffen. Dies ist gleichzeitig ein Hinweis, daß die Blutkonzentration nicht in jedem Fall mit der Gewebekonzentration übereinstimmen muß. Letztlich kann die Proteinbindung auch einen Angriffspunkt für andere Pharmaka darstellen, die ebenfalls eine Proteinbindung eingehen können. Ist die Bindungsfähigkeit eines zweiten verabreichten Pharmakons höher als die des zuerst applizierten, so wird das erste von seiner Proteinbindungsstelle verdrängt, und es kommt zu einer schlagartigem Erhöhung des Blutspiegels an freiem Wirkstoff. Dies kann sich entweder in einer Erhöhung der Gewebskonzentration, bzw. der therapeutischen Wirksamkeit dieses Stoffes, oder auch in unerwünschten Wirkungen bemerkbar machen.

Ungleiche Verteilungen können aber auch durch *spezifische Barrieren* zustande kommen, wobei hier vor allem die *Blut-Hirn-Schranke* und *Blut-Liquor-Schranke* zu nennen sind. Das Zentralnervensystem stellt durch spezielle Zellverbände abgegrenzte Kompartimente dar, die für zahlreiche Pharmaka auf systemischem Wege nicht erreichbar sind. Dies trifft vor allem für hydrophile, lipidunlösliche Verbindungen zu. So ist die ECF im ZNS weitgehend proteinfrei. Pathologische Zustände, die mit pH-Änderungen einhergehen, können durch Verschiebungen der nichtionisierten (somit lipidlöslichen) Anteile von Stoffen mit Säure-Basen-Charakter, deren Eintritt in das ZNS beeinflussen. Im Rahmen der Schwangerschaft stellt auch die Placenta eine spezifische Barriere dar, die ebenfalls die Charakteristik einer Lipidmembran beinhaltet. Sie enthält noch zusätzlich aktive Transportsysteme, die aber überwiegend der Beförderung physiologischer Nährstoffe dienen.

Die Penetrationsrate von Pharmaka wird auch im Bereich der Zielzelle vom pH-Wert des Gewebes als dissoziationsbeeinflussendem Faktor und dem Lipidlöslichkeitsverhalten der jeweiligen Verbindungen bestimmt, da in der Regel Membranen mit dem Charakter einer Lipidmembran passiert werden müssen. Der Einfluß aktiver Transportvorgänge in Gewebezellen ist in zahlreichen Einzelheiten noch nicht geklärt, doch sind aktive Transportmechanismen dort zu erwarten, wo Verbindungen in den Zellen eines Organes oder Gewebes *spezifisch angereichert* werden. Hat ein Pharmakon die Zellgrenze durchdrungen, kann es in unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlichen Festigkeit an Zellorganellen (Ligandine) gebunden werden, wobei die Bindungsmechanismen auch hier im einzelnen noch weiter zu klären sind. Doch dürften die intracellulären Proteinbindungen nach ähnlichen Prinzipien wie im Serum erfolgen.

Daß Pharmaka in einzelnen Geweben oder Organen stärker angereichert werden, bedeutet nicht in jedem Fall, daß sie dort auch spezifische Wirkungen entfalten. So lösen sich viele Pharmaka mit guter Lipidlöslichkeit in Fettdepots und werden dort auch gespeichert, ohne eine spezifische Wirkung auszulösen. So läßt sich bei Barbituraten nachweisen, daß Unterschiede in der systemischen Wirkungsqualität (z.B. Schnelligkeit Wirkeintritt, Wirkdauer, Ausmaß sedativer, hypnotischer oder narkotischer Wirkkomponente) bei einzelnen Vertretern dieser Stoffklassen teilweise auf ihrem unterschiedlichen Löslichkeitsverhalten im Fettgewebe beruhen. Neben der Affinität bestimmter Verbindungen zum Fettgewebe (die sich aus deren Lipidlöslichkeit erklären läßt) gibt es offensichtlich auch spezifische Affinitäten zu Proteinen bestimmter Organe. So wird z.B. Jod relativ selektiv in der Schilddrüse angereichert. Solche Pharmakoneigenschaften sind nicht nur therapeutisch sondern auch diagnostisch nutzbar (z.B. für Speicherungstests).

4. BIOTRANSFORMATION

Allgemein bezeichnet ***Biotransformation*** (syn. *Metabolisierung*) in der Pharmakologie die chemische Umwandlung von Fremdstoffen, (z.B. Arzneimitteln, Giften) durch ein biologisches System. Nach Absorption und Verteilung unterliegen viele in den Organismus eingebrachten Pharmaka der Biotransformation. Diese Prozesse, die den Wirkungsumfang (auch die Toxizität des Stoffes) für den Organismus sowie dessen Wirkdauer mitbestimmen gehören unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten bereits zur Ausscheidung (*Evasion*).

Die Biotrandformation kann in einer *Aktivierung* (bzw. 'Giftung'), einer *Inaktivierung* (bzw. *Entgiftung*) oder in Verbesserung der Ausscheidungsfähigkeit resultieren. Konsequenz dieser Metabolisierungsreaktion ist fast immer die Ausscheidung (*Elimination bzw. Evasion*) des Stoffes, diese entweder durch Abbau der Verbindung und Verbrennung im Intermediärstoffwechsel, durch Abbau mit verbesserter Ausscheidungsfähigkeit der Stoffwechselprodukte, eine Verbindung (*Konjugation)* mit endogenen Stoffen (*Synthese)* mit verbesserter Ausscheidungsfähigkeit der Syntheseprodukte. Die Metabolisierungsreaktionen wedren meist enzymatisch gesteuert, aber auch nicht-enzymatisch ablaufen (z.B. unter Einfluß von Magensäure). Enzymatisch werden lipophile Verbindungen in der Regel in stärker hydrophile (besser ausscheidungsfähige) Metabolite umgewandelt. Bei der Biotransformation von Pharmaka sind dabei häufig mehrere Reaktionsschritte hintereinander geschaltet, z.B. ein Oxidations- und ein Synthese-Prozess, wobei der erste Schritt die Voraussetzung für den Ablauf des zweiten schaffen kann. Bei schrittweiser Umwandlung kann aus einem in aktiver oder auch inaktiver Form zugeführten Stoff zunächst ein primärer aktiver Metabolit entstehen, der dann in sekundäre bzw. tertiäre (meist inaktive) Metaboliten übergehen kann. Ebenso können aktive Verbindungen auch unmittelbar in inaktive Metaboliten umgewandelt werden. Bei der Biotransformation mancher Pharmaka werden zudem auch mehrere Stoffwechselwege nebeneinander beschritten.

Beispiele: So wird das Cytostatikum Cyclophosphamid erst nach Umwandlung in der Leber in seine aktive Form überführt. Das bereits in aktiver Form applizierte Antirheumatikum Phenylbutazon zeigt demgegenüber einen Metaboliten (Oxyphenbutazon) der seinerseits noch ähnliche Wirkungen wie der Ausgangsstoff besitzt. Bei Codein verlaufen mehrere Stoffwechselwege, wobei innerhalb eines dieser Prozesse als Zwischenprodukt auch Morphin entsteht, das pharmakologisch noch aktiver als Codein ist. Demgegenüber münden andere, parallele, Verstoffwechselungen des Codein in die Umwandlung zu inaktiven Metaboliten.

In den Grundprinzipien verläuft die Biotransformation von Arzneimitteln in der Regel durch vier, fast ausschließlich enzymatisch vermittelte Reaktionen: Die sind Oxidationen, Reduktionen, Syntheseprozesse und Hydrolyse oder der Hydrolyse vergleichbare Reaktionen. Es ist bisher weitgehend unbekannt, ob der Organismus über spezifische Enzymsysteme verfügt, die ausschließlich der Metabolisierung von Arzneimitteln dienen. Wahrscheinlicher ist es, daß es sich hier um Enzyme handelt, die auch andere Stoffwechselprozesse katalysieren und ihre Aktivität gegebenenfalls auf ähnliche Umwandlungsreaktionen an Arzneimitteln ausdehnen können. Ein spezielles Stoffwechselphänomen ist die ***Enzyminduktion***, bei der es unter Einwirkung bestimmter Pharmaka zu Aktivitätssteigerung eines Enzyms kommt, so daß der Abbau des induzierenden Mittels (unter Umständen auch der Abbau anderer Pharmaka) erheblich erhöht werden kann. Auf einer durch Enzyminduktion bedingten höheren Abbaurate beruht in verschiedenen Fällen die ***Arzneimittelgewöhnung*** (z.B. bei Barbituraten), eine Notwendigkeit progredienter Dosissteigerung eines Pharmakons, um bei Daueranwendung noch die Intensität der Anfangswirkung zu erzielen. Dieser Gewöhnungseffekt ist dabei scharf von dem Begriff der *Gewohnheitsbildung* (siehe später Arzneimittelabhängigigkeit) zu trennen. Auf die interindividuell unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Pharmaka als Folge genetischer Veränderungen, wurde schon im Rahmen der Beschreibung der *biologischen Variabilität* hingewiesen. Die Biotransformation ist schliesslich auch Angriffsort für das Auftreten von Arzneimittel-Wechselwirkungen (*Interaktionen*), die sowohl zu hemmenden wie steigernden Effekten führen können.

Da für das tiefere Verständnis der einzelnen Formen von Metabolisierungsreaktionen genauere Kenntnisse der chemischen Struktur als auch der chemischen Reaktionsmechanismen erforderlich sind, wird auf deren weitere Darstellung hier verzichtet.

5. ELIMINATION

Unter dem Begriff ***Elimination*** von Pharmaka werden alle Prozesse zusammengefaßt, die zu einer Konzentrationsabnahme des primär applizierten Stoffes am Wirkort bzw. in einem bestimmten Kompartiment (wie z B. Gefäßraum) führen. Die Elimination kann erfolgen durch:

* *Umverteilung und Ablagerung des Pharmakons an Orten, an denen keine Wirkung ausgeübt wird (z.B. Narkotika in Fettgewebe)*
* *Biotransformation des Stoffes zu inaktiver bzw. aktiver Verbindung*
* *Ausscheidung (Exkretion) des chemisch unveränderten Stoffes bzw. seiner Metabolite in das Aussenmilieu (z.B. mit Urin oder Galle).*

Während *Verteilung* und *Biotransformation* der Elimination *vorgeschaltete*, konditionierende Prozesse darstellen, versteht man mit ***Exkretion**, als definitiver Entfernung* eines Pharmakons aus dem Körper (über eines der Exkretionsorgane) die *Elimination im engeren Sinne*. Prinzipiell gelten auch bei den Exkretionsvorgängen die gleichen Bedingungen wie sie bei allen anderen Permeationsvorgängen auftreten.

5.1 Exkretion über die Niere (Renale Exkretion)

Das Hauptausscheidungsorgan für Pharmaka stellt die Niere dar, die sich dabei dreier zusammenwirkender Mechanismen bedient:

* *Filtration,*
* *Aktive Sekretion*
* *Rückresorption*

Wasserlösliche, und im Gegensatz zu den meisten anderen biologischen Barrieren, auch lipidlösliche Stoffe treten in der Niere vor allem durch *Filtration* aus den Glomerulumkapillaren in die Tubuli über. Das Überwiegen der Filtration als Ausscheidungsmechanismus ist darin begründet, daß die Bedingungen für die non-ionic-diffusion in diesem Organ ungünstig sind. Zwar könnten die lipidlöslichen Verbindungen auch auf diesem Wege permeieren, doch setzt dies das Vorhandensein eines Konzentrationsgradienten voraus. Da in der Niere aber häufig kein ausreichender Gradient Kapillare/Tubulus-Lumen besteht, treten an die Stelle der Diffusion die Filtrationsvorgänge. Hinzu kommt, daß im Vergleich zu Kapillaren anderer Organe, die Glomerulumkapillaren besonders günstige anatomische und funktionelle Voraussetzungen für Filtrationsvorgänge besitzen. Die abgefilterte Menge des betreffenden Stoffes wird dabei auf der einen Seite von der Filtrationsrate der Niere, auf der anderen Seite von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Stoffes, insbesondere Molekül- bzw. Partikelgröße bestimmt. Eine besondere Rolle spielt in diesem Zusammenhang der Bindungsgrad der Pharmaka an Plasmaproteine, da der *gebundene Anteil weitgehend von der Filtration ausgeschlossen* bleibt.

Der aktive Transport von Pharmaka besitzt in der Niere eine größere Bedeutung als in anderen Organen. Lokalisiert sind diese Mechanismen im proximalen Teil des Tubulusapparates, wobei dort offenbar zwei separate Transportsysteme bestehen, ein System für die *aktive Sekretion von organischen Säuren*, *ein zweites für organische Basen*. Mittels dieses aktiven und energieverbrauchenden Transportes werden nicht nur körpereigene Stoffwechselprodukte sondern auch Pharmaka und deren Metabolite in die Tubulusflüssigkeit befördert und dort, im Vergleich zur Plasmakonzentration des Stoffes, angereichert. Der dritte Faktor ist *Rückresorption* bereits filtrierter oder sezernierter Stoffe aus der Tubulusflüssigkeit. Diese Vorgänge laufen nach den Prinzipien der non-ionic-diffusion ab und sind überwiegend in distalen Abschnitten des Nephrons lokalisiert. Das Ausmaß der Rückresorption hängt von dem Konzentrationsgradienten Tubuluslumen zu ECR bzw. Gefäßraum, der Lipidlöslichkeit der Verbindung sowie dem Dissoziationsgrad und pH-Wert des Tubulusharns ab. Auf Grund der pH-Abhängigkeit der Rückresorption kann man die Exkretion mancher Pharmaka durch Ansäuerung oder Alkalisierung des Harns beeinflussen. Ein Beispiel für die Einflüsse der physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Stoffes auf das Ausmaß der Rückresorption zeigen einige Barbiturate (Thiopental, Barbital). So wird das

gut lipidlösliche Thiopental zu einem so hohen Prozentsatz rückresorbiert, daß im Urin praktisch kein unveränderter Anteil dieses Stoffes nachweisbar ist. Demegenüber wird das geringer lipidlösliche Barbital kaum rückresorbiert und nahezu vollständig in unveränderter Form über die Niere eliminiert.

5.2 Clearance, Halbwertszeit

Die Bedeutung der verschiedenen renalen Mechanismen (Filtration, aktive Sekretion und Rückresorption) für die Eliminationsrate eines Pharmakons, lässt sich mit der ***Clearance*** veranschaulichen. Diese stellt ein Mass für die Effektivität der Eliminationsvorgänge in der Niere darstellt.

Dieser Begriff läßt sich einfach ableiten: Beim Menschen werden in den Glomeruli durchschnittlich 130 ml Plasmawasser pro Minute mit dem darin gelöster Pharmakon abfiltriert. Das Wasser wird anschließend in den Tubuli fast quantitativ, d.h. ca. 129 ml, rückresorbiert. Dies bedeutet, daß zunächst 129 ml Plasma/min vom Pharmakon befreit werden. *Die Clearance entspricht daher der von dem betreffenden Stoff pro Minute gereinigten Plasmamenge.* Für Stoffe, die ausschließlich durch Filtration, ohne Beteiligung anderer Mechanismen, in der Niere ausgeschieden werden, ergibt sich demnach ein Wert von 129. Wird ein Pharmakon in den Tubuli teilweise rückresorbiert, muß die Clearance unter 129 absinken. Kommt zur Filtration jedoch noch ein aktiver Sekretionsvorgang hinzu, kann sie über 129 ml ansteigen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich in diesem Falle nur um die sogenannte *renale* Clearance handelt.

Da Stoffe in der Regel nicht nur über die Niere, sondern auch über andere *extrarenale* Wege ausgeschieden werden, stellt die renale Clearance nur eine Kenngröße für den Nierenanteil im Rahmen der sogenannten *totalen* oder *Gesamtkörper-Clearance* dar. Nur in jenen Fällen, in denen ein Pharmakon ausschließlich renal eliminiert wird, sind renale Clearance und totale Clearance identisch. Für pharmakologische Zwecke wird die Clearance am zweckmäßigsten in Form der ***Plasmahalbwertszeit*** ($t_{50\%}$ syn $t_{1/2}$) des betreffenden Pharmakons umschrieben. Sie gibt den Zeitraum an, innerhalb dessen die Blutkonzentration auf die Hälfte des Initialwertes abgesunken ist und hängt auch von den extrarenalen Faktoren ab. Die Halbwertszeit eines Stoffes, als Maß seiner Ausscheidungsgeschwindigkeit, läßt sich als pharmakokinetischer Parameter rechnerisch aus dem abfallenden Schenkel der *Bateman-Funktion* ermitteln. Mathematisch gesehen handelt es, wie bei den Absorptionsvorgängen, nur in umgekehrter Richtung, um einen exponentiell verlaufenden Prozeß: pro Zeiteinheit wird ein gleicher Prozentsatz der vorhandenen Konzentration eliminiert. Nur in wenigen Fällen (z.B. Alkohol) ist eine Entfernung des gleichen *absoluten* Betrages pro Zeiteinheit bekannt. Die Halbwertszeiten von Pharmaka können von Stoff zu Stoff erheblich schwanken. (z.B. beträgt die $t_{50\%}$ für Tubocurarin ca. 13 Min., für Acetylsalicylsäure ca. 5 Stunden, für Barbital ca. 8 Tage). Es ist aber zu berücksichtigen, daß die Plasmahalbwertszeit *nicht in jedem Falle mit der Wirkdauer konform* geht. Bestimmte Stoffe, die nicht mehr im Plasma nachweisbar sind, können durchaus noch an ihrem Wirkort haften (z.B. ß-Rezeptorenblocker) und eine gegenüber der Plasmahalbwertszeit wesentlich längere sogenannte *pharmakologische (syn. pharmakodynamische)* Halbwertszeit besitzen. Grundsätzlich ist aber die Kenntnis der Ausscheidungsdaten für die Voraussage der Wirkungsdauer einer Einzeldosis und die entsprechend erforderliche Applikationsfrequenz ein Parameter von therapeutisch hoher Bedeutung. Dies ist insbesondere bei *Mehrfachdosierungen* für jene Stoffe wichtig, die nur geringe therapeutische Breite (siehe b. Pharmakodynamik) besitzen (z.B. Herzglykoside) und bei zu hoher Dosierung, oder zu hoher Dosierfrequenz, dann eine ***Kumulation*** (progrediente Zunahme der Wirkstoffkonzentration) zeigen können.

In der Regel kann auf die wiederholte Gabe von Einzeldosen nicht verzichtet werden, um einen therapeutischen Wirkspiegel zu erreichen und diesen auch aufrecht zu erhalten. Die Entstehung des Blutspiegels bei wiederholter Gabe eines Pharmakons in ein dem Kreislauf vorgeschaltetes Kompartiment (z.B. bei den praktisch besonders wichtigen oralen Verabreichungen) läßt sich einfach ableiten: Bei jeder Einzelapplikation eines Stoffes wird im Blut, in Abhängigkeit von der Dosis sowie den Absorptions- und Eliminationsprozessen, eine Zeit-Konzentrationskurve bewirkt. Mehrfache zeitlich verschobene Applikationen erzeugen somit eine Folge von zeitlich verschobenen Zeit-Konzentrationskurven. Werden die Zeiträume

zwischen den einzelnen Applikationen (*Dosierintervalle*) so gewählt, daß jeweils die nachfolgende Applikation in die noch nicht abgeschlossene Eliminationsphase der vorhergehenden Applikation fällt, addiert sich die neue Dosis auf die noch vorhandene Pharmakonzentration. Es resultiert eine wellenförmig verlaufende, ansteigende Blutspiegelkurve. Bei fortgesetzter gleichbleibender Dosierung und gleichbleibenden Dosierintervallen ist der Anstieg der Kurve erst dann beendet, wenn ein Blutspiegel erreicht ist, bei dem Absorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit, also Zufuhr und Ausscheidung, im Gleichgewicht stehen.

Bei Stoffen mit *niedriger* Halbwertszeit besteht selten die Gefahr der Erreichung toxischer Wirkspiegel, da selbst bei hoher Dosierfrequenz eine nennenswerte Erhöhung des Blutspiegels nicht auftritt. Schwieriger ist die Situation bei Stoffen, die hohe Halbwertszeiten haben. Hier kann es bei zu kurzen Dosierintervallen oder zu hohen Dosen zu Kumulationsprozessen kommen, da bei diesen erst bei hohen Blutspiegelwerten ein Ausgleich zwischen Invasions- und Evasionsvorgängen auftritt. Zusätzlich negativ wirken pathologische Veränderungen der Ausscheidungsorgane (z.B. Leber- oder Nierenerkrankungen), wodurch das Gleichgewicht zugunsten der Absorptionsvorgänge verlagert wird. Es ist aber grundsätzlich festzustellen, daß jede in einem bestimmten Intervall gegebene repetitive Gabe von Pharmaka, die theoretische Möglichkeit einer Kumulation beinhaltet. Diese tritt hiernach immer auf, wenn pro Zeiteinheit mehr aufgenommen als ausgeschieden wird, kann somit prinzipiell für jedes Pharmakon zutreffen. Daher ist der Begriff “kumulierende Stoffe” an sich unkorrekt. Das Ausmaß einer Kumulation ist lediglich eine Funktion der Anzahl an Dosen pro Halbwertszeit, somit des Dosierintervalls, und hängt demnach nicht vom Stoff, sondern von dem den das Arzneimittel verabreichenden Therapeuten ab. Vom praktischen Standpunkt her kommen nur wenige Pharmaka vor, die schon bei niedriger Dosierfrequenz eine kumulierende Blutspiegelkurve zeigen (u.a. einige Herzglykoside).

5.3 Beeinflussungen der renalen Elimination

Erkrankungen der Nieren bewirken beträchtliche Veränderungen der Ausscheidungsraten der Arzneimittel, die bevorzugt über dieses Organ eliminiert werden. Dementsprechend können hier Wirkintensität und Wirkdauer erheblich von der Norm abweichen.

Niereninsuffizienz bedingt prinzipiell eine Abnahme der Exkretion harnpflichtiger Substanzen. Hier können, auch bei sonst rasch ausgeschiedenen Arzneimitteln, aufgrund des Mißverhältnisses zwischen zugeführtem und eliminiertem Anteil starke Kumulationen auftreten. In gleicher Weise machen sich auch Störungen des Leberparenchyms bemerkbar, da hier die Biotransformationen ablaufen und die Pharmaka nicht mehr ausreichend harngängig gemacht werden können. Dies zudem als weiterer Hinweis, daß die Biotransformation zur Elimination zu zählen ist. Umgekehrt kann bei *Nephrosen* die Ausscheidung harnpflichtiger Arzneimittel stark beschleunigt sein. Zur Aufrechterhaltung eines wirksamen Blutspiegels müssen daher hier entweder die Einzeldosen oder die Applikationsfrequenz erhöht werden. Bei jedem pharmakotherapeutischen Vorgehen sollte daher Klarheit zur Nierenfunktion bestehen. Vor allem bei Niereninsuffizienz müssen alle harnpflichtigen Arzneimittel vorsichtig dosiert werden.

Zur Verlängerung der Wirkung von Arzneimitteln mit kurzer Halbwertszeit gibt es Pharmaka, die die Exkretionsleistung der Niere in selektiver Weise hemmen können. Die Wirkung dieser sogenannten *Eliminationshemmer* richtet sich dabei gegen solche Pharmaka, die vorwiegend durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden. So kann z.B. das durch tubuläre Sekretion eliminierte Penicillin in seiner Ausscheidungsrate durch den Probenecid reduziert und hierdurch in seiner Wirkung verlängert werden. Eliminationshemmer werden mit Hilfe der gleichen Mechanismen wie die anderen Pharmaka sezerniert, blockieren aber diesen Ausscheidungsweg. Neben Penicillin wird u.a auch die Ausscheidunsgsrate von Salicylaten und Sulfonamiden durch Probenecid verringert.

Eine Beeinflussung der Elimination durch Veränderungen der Rückresorptionsverhältnisse, läßt sich zudem auch durch Änderung des Harn-pH erreichen. So kann man durch

Alkalisierung des Urins mit Natriumbikarbonat bei einer Vergiftung mit z.B. Phenolbarbital, eine beträchtliche Erhöhung der Ausscheidung dieser schwachen Säuren erreichen.

5.4 Extrarenale Elimination

Außer über die Niere können Pharmaka auch über die *Lunge sowie über Leber und Darm* ausgeschieden werden. In der Lunge verlaufen dabei die Ausscheidungsvorgänge nach den gleichen Gesetzmäßigkeiten, wie bei der Absorption, nur in umgekehrter Richtung.

Dem *Darm* kommt, in Bezug auf Exkretionsvorgänge, quantitativ bei weitem nicht die Bedeutung zu wie der Niere. Systemisch applizierte oder auch im Darm bereits resorbierte Pharmaka können in den Darminhalt zurückgelangen. Dabei diffundieren penetrationsfähige (also lipidlösliche) Verbindungen bei Vorliegen entsprechender Konzentrationsverhältnisse in Umkehrung der Absorptionsvorgänge aus dem Gefäßraum bzw. dem ECR in das Darmlumen hinein. Der Übertritt aus Blut oder ECR in das Darmlumen unterliegt somit den vorab geschilderten allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der Permeation. Im Vergleich zur renalen Exkretion und metabolischen Inaktivierung, dauert die Passage von Fremdstoffen durch den Darm aber lange.

Verschiedene Pharmaka, oder deren Metabolite, können in gleicher Weise wie einige körpereigene Stoffe und Stoffwechselprodukte, mit der *Gallenflüssigkeit (biliär)* in den Darm ausgeschieden werden. Die Passage von Fremdstoffen aus dem Blut der Leberkapillaren über den ECR in die Leberparechymzellen und weiter in die Gallenkapillaren, folgt dabei den gleichen Prinzipien wie in anderen Organen. Die Membran der Leberparenchymzellen verhält sich zwar grundsätzlich auch als Lipidmembran, besitzt aber größere wasserführende Poren als die der meisten anderen Körperzellen. Daher können noch zahlreiche lipidunlösliche Verbindungen, die in anderen Körperzellen nicht penetrieren können, in die Leberzellen eindringen und in die Gallenkapillaren abwandern. Wichtigste Permeationsform ist die Diffusion. Zusätzlich existieren spezifische aktive Transportmechanismen, die Anreicherungen körpereigener und körperfremder Stoffe in Leberzellen und Galle bewirken. Ähnlich wie bei der aktiven Sekretion über die Nierentubuli scheint es auch in der Leber getrennte Transportsysteme für organische Säuren und organische Basen zu geben. Über die Galle werden verschiedene Pharmaka ausgeschieden (z.B. Penicillin, Tetracyclin, p-Aminohippursäure).

Die Abgabe eines in der Galle gelösten Stoffes in den Darm, bedeutet aber nicht in jedem Falle schon den Abschluß der Eliminationsvorgänge. Je nach Konzentrationsverhältnissen im Darmlumen bzw. Blut, kann das Pharmakon erneut aus dem Darm resorbiert und über die Vena portae wieder in die Leber und eventuell weiter in den systematischen Kreislauf gelangen. Dieser Vorgang kann sich unter Umständen mehrfach wiederholen und wird als *enterohepatischer Kreislauf* bezeichnet.

6. PHARMAKODYNAMIK

6.1 Qualitative Aspekte der Wirkung

Grundsätzlich äußert sich die Wirkung eines Pharmakons als biologische Veränderungen des Organismus und - therapeutisch gesehen - als Änderung klinischer Symptome. Art und Ausmass bzw. Qualität und Quantität der Wirkung sind dabei allgemein abhängig von den Eigenschaften des Pharmakons sowie der Eigenschaft des *Reaktionspartners* (*Rezeptor*) und der *Dosis*. Zunächst soll auf die *qualitativen* Wirkungsvoraussetzungen eingegangen werden, wobei zu berücksichtigen ist, daß manche der hier aufgeführten Aspekte gleichzeitig auch für das Ausmass der Wirkung mitverantwortlich sind (z.B. durch Modifizierung der biologischen Verfügbarkeit eines Stoffes).

6.1.1 Bindungsverhalten, Molekülgröße, chemische Struktur

Therapeutischen Wirkungen sollen möglichst spezifische Effekte zugrundeliegen, d.h. bestimmte Organe oder Organgruppen sollen *selektiv* beeinflußt werden. Hierzu muss das

Pharmakon aber Eigenschaften besitzen, die eine chemische Bindung an eine entsprechende, komplementäre biologische Struktur, den ***Rezeptor*** (s.u.), ermöglichen. Nur in wenigen Fällen (z.B. beim Ausgleich pathologisch bedingter Mangelzustände mit Elektrolytlösungen u.ä.) sind allgemeine, unspezifische bzw. den Gesamtorganismus beeinflussende Wirkungen erwünscht. In der Regel ist man bemüht, das Wirkspektrum so eng wie möglich zu halten. Trotzdem zeigen auch spezifisch angreifende Pharmaka noch zahlreiche Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen).

Die speziellen *wirkungsbestimmenden* Eigenschaften eines Pharmakon sind chemischer und physikalisch-chemischer Art. Sie beinhalten insbesondere Bindungsverhalten (chemische Bindungsart), Molekülgröße, chemische Struktur (Struktur-Wirkungsbeziehung).

Das *chemische Bindungsverhalten*, das ein Pharmakon besitzt, bestimmt vor allem die *Festigkeit der Bindung mit dem Rezeptor*. Dabei ist festzuhalten, daß Arzneimittelwirkungen, die aufgrund von Reaktionen zwischen Pharmakon und Rezeptoren entstehen, den gleichen Gesetzmäßigkeiten unterliegen, wie jede andere chemische Reaktion. Meist kommt es zu lockeren Verbindungen, die wieder gelöst werden können und dem Massenwirkungsgesetz folgen. Geht der Rezeptor nach Abspaltung des Pharmakons wieder in seinen Ausgangszustand zurück, ist die Wirkung *reversibel*. Festere Bindungen führen demgegenüber zu schwer reversiblen oder *irreversiblen* Wirkungen.

Die vorkommenden chemischen Bindungsarten seien nur kurz aufgeführt: *Covalente Bindung* (stabil, kommt bei Pharmaka nicht allzu häufig vor), *Ionen-Bindung* (Salz- oder heteropolare Bindung, ebenfalls relativ stabil, besonders hohe Reaktionsgeschwindigkeit, kommt häufig vor, wichtig für Stoffe mit Säure-Basen-Charakter), *Ion-Dipol-Bindung* und *Dipol-Dipol-Bindung* (schwächere Bindungsarten für nichtionisierte Stoffe), sowie deren Sonderform der *Wasserstoffbrückenbindung* (vor allem bei Proteinen und Nukleinsäuren vorkommend), *apolare Bindung, hydrophobe Bindung* (wichtig für Bildung von Makromolekül-Pharmakon-Komplexen (z.B. bei Plasmaproteinen oder Enzymen mit Pharmaka).

Die *Molekülgröße* eines Pharmakons spielt nicht nur für die pharmakokinetischen Prozesse der Absorption, Verteilung und Elimination eine Rolle sondere auch für das Bindungsverhalten und die Spezifität. So wächst mit zunehmender Molekülgröße die Variationsmöglichkeit der Struktur. Da die Rezeptoren als Reaktionspartner eine gewisse Größe nicht unterschreiten und komplexe Strukturen besitzen, müssen die Pharmaka ebenfalls über eine entsprechenden Größe und Gestalt verfügen. Kleinmolekulare Verbindungen sind daher, aufgrund der beschränkten Variationsmöglichkeit, meist auch nur zu unspezifischen Zelleffekten befähigt. Bei zunehmender Molekülgröße nimmt die Spezifität der Effekte zu, nach Überschreitung einer bestimmten Molekülgröße jedoch wieder ab. Die meisten Arzneimittel befinden sich in einer Größenordnung mit 10-20 Kohlenstoffatomen im Molekül. Durch die größere Anzahl von Atomen kann auch die Anzahl der Einzelbindungsmöglichkeiten, somit die *Bindungsfestigkei*t, erhöht werden. Höhermolekulare Stoffe, werden in der Regel nur noch als Ersatz für körpereigene Produkte oder, aufgrund ihrer kolloidosmotischen Eigenschaften (z.B. Blutersatz) verwandt.

Neben Bindungseigenschaften und ausreichender Molekülgröße ist die *Isomerie* ein wirkungsbestimmender Faktor. Dabei spielen insbesondere Konstitutions-Isomerie (Struktur), optische und geometrische (cis-trans) Isomerie eine wesentliche Rolle, da durch diese auch *qualitative* Wirkunterschiede hervorgerufen werden können. Im Rahmen der Strukturisomerie kommt der Stellungsisomerie (unterschiedliche Stellung der Atome im Molekül) Bedeutung zu. Es gibt Extremfälle von Stellungsisomerien, bei denen mit einer Form stimulierende, mit der anderen Isomeren eine beruhigende Wirkung herbeigeführt werden kann. Bei der optischen Isomerie (spiegelbildlichen Umkehrungen der Struktur) und der geometrischen Isomerie (unterschiedliche Abstände von zwei nicht direkt miteinander verbundenen Atomen bzw. Substituenten im Molekül) finden sich ebenfalls häufig erhebliche Unterschiede in der Wirkintensität.

Zusammenfassend läßt sich in Bezug auf den Einfluß der Isomerie auf den Wirkeffekt sagen, daß sich diese erst bei höhermolekularen Stoffen mit Rezeptor-adäquaten Größen bemerkbar machen und daß Differenzen in der Wirkung von Isomeren um so stärker hervortreten, je

starrer (d.h. weniger anpassungsfähig) die Rezeptorstruktur ist. Die Unterschiede in der Wirkung als Folge von Isomerie sind dabei nicht nur von dem Anlagerungsverhalten abhängig, sondern auch von der sogenannten ***Wirkaktivität*** (engl. ***intrinsic activity***, s.u.). Isomere können zudem auch ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten zeigen.

Von den weiteren Eigenschaften, die ein Pharmakon besitzen kann, wie Löslichkeitsverhalten und Säure-Basen-Eigenschaften, kommt nur letzterem in einigen Fällen für *qualitative* Aspekte Bedeutung zu, da verschiedentlich am gleichen Organ der Effekt von der ionisierten oder nichtionisierten Form abhängen kann. Weit bedeutender sind diese Eigenschaften aber für das pharmakokinetische Verhalten. Desgleichen kommt auch den biopharmazeutischen Faktoren primär nur eine Bedeutung für diese Vorgänge zu.

6.1.2 Wirkorte, Enzymbeeinflussung

Der Wirkung von Pharmaka kann entweder eine extracelluläre oder intracelluläre Reaktion zugrunde liegen. Der überwiegende Angriffsort von Pharmaka liegt intracellulär. *Extracelluläre* Angriffsorte sind z.B. Darminhalt, Blutplasma und ECF. *Intracelluläre* Angriffsorte sind u.a. das Genom (DNA), endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien, Membranstrukturen und intracelluläre Enzyme.

Ein *extracellulärer* Effekt ist z.B. die Zufuhr gerinnungsbeeinflussender Faktoren. Beispiele *intracllulärer* Reaktionen mit verschiedenen Angriffsorten sind Antibiotika, die an DNA (z.B.Actinomycin), endoplasmatischem Retikulum (Streptomycin, Chloramphenicol, Tetrazycline) oder Membran (Penicilline) angreifen können. Ein weniger lokalisiert, zu betrachtendes Angriffsareal stellen intracelluläre Enzyme dar. Diese können durch Pharmaka in verschiedener Weise beeinflußt, gehemmt (***Enzyminhibition***) oder in ihrer Aktivität gesteigert werden. Enzyminhibition kann einerseits auf kompetitiver (konkurrierender) oder nichtkompetitiver Hemmung, andererseits auf Hemmung der Enzymsynthese beruhen. Während bei der kompetitiven Hemmung das Pharmakon und ein anderes Substrat um das Enzym konkurrieren, verursacht bei der nichtkompetitiven Hemmung das Pharmakon eine Strukturänderung des Enzymmoleküls, die zu Aktivitätsabnahme führt. (Dieser Mechanismus findet sich z.B. bei Enzymalkylierung durch die cytostatisch wirkenden N-Lost-Derivate). Die Wirkung zahlreicher Arzneistoffe und Gifte beruht auf Enzymhemmung (z.B. der Hemmstoffe der Azetylcholin inaktivierenden Cholinesterase). Erstreckt sich die Hemmung, wie in diesem Fall, auf Enzyme, die physiologische Vermittlerstoffe abbauen, kommt es zu einem Anstau der Substrate mit Überschußsymptomatik. Bei Cholinesterase-Hemmung macht sich dies in Verlängerung der Azetylcholin-Wirkung bemerkbar. Demgegenüber führt die Hemmung von Enzymen, die den Aufbau physiologischer Stoffe beschleunigen, zu verminderter Gewebskonzentration der betreffenden Mediatoren mit Mangelsymptomatik.

Eine *Steigerung der Enzymaktivität* unter Einfluß von Pharmaka wird verschiedentlich durch eine Bindung des Pharmakons an das Enzym induziert. Durch den Bindungsvorgang werden die physikochemischen Eigenschaften des Enzymmoleküls verändert und hierdurch Aktivitätssteigerung bewirkt. Häufig handelt es sich aber nur um Verbesserung ungünstiger Reaktionsbedingungen (z.B. Ausschaltung aktivitätshemmender Schwermetallspuren, Schutz oxydationsempfindlicher Enzyme durch reduzierende Stoffe, Bereitstellung von Cofaktoren).

Eine *Enzymvermehrung* kann auf Steigerung der Enzymsynthese oder Hemmung des Enzymabbaues beruhen. Synthese-Steigerungen werden durch Pharmaka mit *Induktorwirkung* herbeigeführt. Der Induktoreffekt beruht auf Bindung bzw. Inaktivierung von Repressoren (DNA angelagerter Protienstrukturen), die im Normalzustand eine Hemmung bzw. Limitierung replikativer DNA-Eigenschaften bewirken. Sie können durch chemisch unterschiedliche Stoffe herbeigeführt werden (z.B. u.a. Phenobarbital). Die Induktion erstreckt sich häufig auf bestimmte Leberenzyme, die entscheidend am Arzneimittelabbau beteiligt sind. Eine Zu- oder Abnahme der Enzymkonzentration kann prinzipiell auch durch Beeinflussung des *Enzym-Abbaus* zustandekommen. Da die Enzyme nur eine begrenzte Lebensdauer besitzen, herrscht im physiologischen Normalfall Gleichgewicht zwischen Abbau und Synthese. Dieses Gleichgewicht kann über einen Eingriff in die Abbauvorgänge verschoben werden.

6.1.3 Rezeptoren

Bereits um 1900 wurde die sogenannte ***Rezeptor***-Hypothese (von Langley und Ehrlich) aufgestellt, der die Annahme zugrunde liegt, daß ein Pharmakon nur dann eine Wirkung hervorruft, wenn es an eine als Rezeptor bezeichnete Zellkomponente gebunden wird.

Rezeptoren lassen sich dabei definieren als: *Makromoleküle oder umschriebene Bereiche von Makromolekülen mit spezifischen Bindungsorten für bestimmte physiologische Stoffe oder spezifische Pharmaka*. Die Reaktionspartner der Pharmaka sind daher überwiegend polymere Verbindungen (Enzyme und andere Proteine, Nucleinsäuren, Polysaccharide), nur gelegentlich auch niedermolekulare Stoffe. Die Struktur von Rezeptor-Makromolekülen ist genetisch festgelegt, wobei in der Regel nur ein spezielles Gebiet dieser Makromoleküle als direkter Reaktionspartner (d.h. als Rezeptor) des Pharmakons fungiert. Diese Rezeptor-Bereiche des Moleküls besitzen jeweils charakteristische Struktur. Pharmaka, die über ein Anlagerungsvermögen an den Rezeptor verfügen sollen, müssen sich demnach in Größe und räumlicher Struktur ergänzen, d.h. komplementär zur Rezeptorstruktur verhalten. Das Anlagerungsvermögen, die *Affinität*, ist somit um so höher, je größer die Komplementarität zwischen Reaktionspartnern ist. Die *spezifische Wirkung* (pharmakodynamische Selektivität) eines Pharmakons beruht letzten Endes auf seiner Affinität zu einem bestimmten Rezeptor.

Grundsätzlich können sich Rezeptorbereiche in verschiedener Form darstellen. Bei sogenannten *einfachen* Rezeptoren ist das gesamte Rezeptorareal in einem Molekül lokalisiert. Demgegenüber wird es bei *komplexen* Rezeptoren durch Verbindung einer makromolekularen Komponente mit einem kleinmolekularen Co-Faktor gebildet. Ein *zwischenmolekulares* Rezeptorareal kann durch mehrere verschiedene Moleküle oder Molekülteile gebildet werden. Hohe Anlagerungsfähigkeit des Pharmakons an den Rezeptor gewährleistet allein noch keine biologische bzw. pharmakologische Wirkung. Über diese hinaus muß das Pharmakon, wenn es die für den jeweiligen Rezeptor charakteristische Reaktion auslösen soll, eine sogenannte ***spezifische Wirkaktivität*** (***Intrinsic Activity***) besitzen. Die Wirkaktivität kann bei Stoffen mit ähnlicher Affinität zu Rezeptoren maximal sein, fehlen oder zwischen diesen Extremen liegen. Pharmaka mit *hoher Affinität und einer Wirkaktivität Null* (***Antagonisten***) besetzen somit lediglich freie Rezeptorbereiche und blockieren gleichzeitig die Anlagerung anderer Stoffe, also auch jener, welche die Bedingung der Affinität und positiven Wirkaktivität erfüllen. Auf einem derartigen Mechanismus beruht die Wirkung mancher Enzym-Inhibitoren (kompetitive Hemmer) aber auch die lytisch wirkender Pharmaka (z.B. Sympatho- und Parasympatho-Lytika). Beispielweise besitzt der Atropin bei fehlender intrinsic activity eine hohe Affinität zu den Rezeptoren im Bereich parasympathischer Nervenendigungen. Es blockiert damit den Zutritt des physiologischen Mediators Azetylcholin. Der spasmolytische Effekt ist daher lediglich eine durch Konkurrenz am Rezeptor bewirkte Hemmung des sonst auf die Darm- und Bronchial-Muskulatur konstriktorisch wirkenden Azetylcholins.

Die Auslösung eines Effektes durch physiologische Vermittlerstoffe oder Pharmaka, die über intrinsic activity verfügen, wird wahrscheinlich durch Strukturänderung des Rezeptors nach der Bindung der Reaktionspartner verursacht. Diese kann ihrerseits Änderungen der physiko-chemischen Eigenschaften des betroffenen Rezeptorareals oder auch des Gesamtmoleküls herbeiführen, die die biologischen Wirkungen auslösen. Einen solchen Mechanismus findet man unter anderem bei den sogenannten *mimetischen* Pharmaka (***Agonisten***), die ebenfalls mit physiologischen Mediatoren um Rezeptoren konkurrieren können, gleichzeitig aber die für den Rezeptor typische Wirkung auslösen (z.B. sympathomimetischen Effekt).

Eine weitere Möglichkeit der Einwirkung von Pharmaka auf Rezeptoren beruht darauf, daß die Struktur eines Rezeptorbereiches verändert wird, wobei der auslösende Stoff nicht am Rezeptor selbst, sondern in der weiteren oder näheren Umgebung des Rezeptorareals angreift. Eine derart ausgelöste Formänderung des Rezeptorbereiches wird als ***allosterischer Effekt*** bezeichnet. Allosterische Reaktionsstellen besitzen zwar selbst Rezeptorcharakter, da sie andererseits aber nur auf einen *übergeordneten* Rezeptor einwirken, werden sie als *Rezeptoren zweiter Ordnung* bezeichnet. Über derartige Effekte können sowohl Aktivierungen als auch Hemmungen von Pharmakon-Rezeptor-Reaktionen zustandekommen.

Letztlich existieren neben diesen Rezeptoren offensichtlich noch sogenannte *stille* Rezeptoren, biologische Strukturen, die Pharmaka binden, ohne daß damit eine biologische Wirkung verbunden ist. Sie können aber zu einem *Wirkungsverlust* beitragen, da durch sie die Wirkstoffkonzentration an den spezifischen Rezeptoren vermindert wird.

6.2 Quantitative Aspekte der Wirkung

6.2.1 Dosis-Wirkungskurve

Gegenüber den qualitativen Begriffen Stoff und Struktur stellt die ***Dosis***, *als applizierte Menge eines Stoffes*, einen quantitativen Bezug zur Wirkung her. Die Bewertung dosisabhängiger Effekte kann methodisch entweder als eine analoge oder als alternative Quantifizierung erfolgen.

Bei der *analogen Beurteilung* wird das Ausmaß einer *Änderung meßbarer Größen* oder Vorgänge in Bezug auf die verabreichte Dosis betrachtet (z.B. das Ausmaß der Senkung der Pulsfrequenz in Schlägen pro Minute, Senkung des Blutdrucks in mmHg). Bei der *alternativen Bewertung* wird demgegenüber das Auftreten bzw. Nichtauftreten definierter Ereignisse ausgezählt. So wird hier z.B. in einem Tierkollektiv, in dem jedem Individuum die gleiche Dosis verabreicht wurde, ausgezählt, bei welchen Tieren die Dosis letal wirkte, einen Krampf auslöste, schläfrig machte, oder einen anderen definierten Effekt bewirkte bzw. nicht bewirkte. Daher ergeben sich hier lediglich zwei Gruppen in Bezug auf diesen Effekt. Werden in gleicher Weise an mehrere Kollektive unterschiedliche Dosen verabreicht, läßt sich die Wirkung jeweils für jede Dosis über den Prozentsatz des Auftretens bzw. Nichtauftretens des Effektes in den entsprechenden Gruppen ermitteln.

Die Tatsache, daß bei gleichen Dosen innerhalb eines Kollektives unterschiedliche Wirkungsraten auftreten (d.h. unterschiedliche Empfindlichkeit vorliegt) ist durch die biologische Variabilität begründet. Dabei kann sich nicht nur die Intensität eines Effektes dosisabhängig unterschiedlich darstellen, sondern auch die *Ausprägung* des Wirkungscharakters (Betonung einzelner Wirkungskomponenten im Gesamtwirkspektrum eines Pharmakons). Während unterhalb der sogenannten *Schwellendosis* (die Dosis, die eine zur Effektauslösung erforderliche Minimalkonzentration am Wirkort herbeiführt) keine Wirkungen nachweisbar sind, treten oberhalb dieser, mit dosisabhängiger Intensität die einzelnen Effekte auf. Verschiedentlich können sich therapeutische Wirkungskomponenten aneinander anschließen (z.B. erst beruhigende, dann schlafinduzierende und schliesslich narkotische Wirkung bei Barbituraten). Die Dosis- bzw. Konzentrations-Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkungen läßt sich graphisch in Form von ***Dosis-Wirkungs-Kurven*** darstellen. Darüberhinaus kann diese Beziehung auch zahlenmäßig mit Hilfe pharmakologischer Kenngrößen veranschaulicht werden.

Die graphische Darstellung kann in verschiedener Form erfolgen: Bei alternativer Fragestellung können Versuchsergebnisse als Häufigkeitsverteilungskurve dargestellt werden, bei der die Anzahl der eingetretenen Ereignisse zur jeweiligen Dosis in Bezug gesetzt werden. Bei einem genügend breiten Dosisbereich ergibt sich eine glockenförmige Kurve, die (je nach Wirkungscharakter des Pharmakons) mehr oder weniger steil ansteigt bzw. wieder abfällt. Bei einer bestimmten Dosis wird die Reaktion schließlich bei allen Individuen eingetreten bzw. der maximale Effekt erreicht sein. Eine weitere Dosissteigerung kann die Reaktion nicht mehr verstärken, da bereits alle Individuen reagiert haben.

Häufiger werden Dosis-Wirkungsbeziehungen in Form sogenannter *Summenprozentkurven* dargestellt, die sich aus der Häufigkeitsverteilungskurve ableiten lassen. Hierbei werden die erhobenen Befunde (d.h. die Ereignishäufigkeiten der einzelnen Dosen) fortlaufend aufaddiert und als Prozentwerte umgerechnet, angegeben. Bei Verwendung eines linearen Maßstabes erhält man dann aus der glockenförmigern Häufigkeitsverteilungskurve eine S-förmig ansteigende Kurve, aus der man für jede Dosis den Prozentsatz der ausgelösten Ereignisse als Mittelwerte mit Standardabweichung ablesen kann.

Da sich S-förmige Summenprozentkurven schwieriger auswerten lassen als Geraden, werden sie oft mittels des sogenannten *Wahrscheinlichkeitsnetzes* in eine solche transformiert. (Im

Wahrscheinlichkeitsnetz besteht die Ordinate aus einer nach dem Gauß'schen Integral unterteilten Skala, die starke Streckung der oberen und unteren Kurvenabschnitte bewirkt, die Abszisse aus logarithmischer Aufteilung). Diese Darstellung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen findet zur graphischen Ermittlung pharmakologischer Kenngrößen häufig Verwendung.

6.2.2 Pharmakologische Kenngrößen

Wirkstoff-Dosen oder -Konzentrationen und ausgelöster Effekt lassen sich auch mittels Zahlenwerten korrelieren und als pharmakologische Kenngrößen darstellen. Eine solche Kenngröße ist die mittlere ***Effektivdosis, ED_{50}***, die Dosis, bei der bei einer Alternativ-Reaktion der zu erwartende Effekt theoretisch bei 50% der Individuen eines Kollektivs auftritt. Darüber hinaus lassen sich aus der Dosis-Wirkungskurve aber auch andere Effektivdosen (z.B. ED_{10}, ED_{25}, ED_{75} oder ED_{90}) ermitteln. Vom statistischen Standpunkt aus ist die ED_{50} aber die sicherste Kenngröße, da sie im Bereich des steilsten Anstieges der Dosis-Wirkungskurve liegt (in dem sich die geringste Streuung befindet). In gleicher Weise wie die ED_{50} ist die ***Letaldosis*** LD_{50} als jene Dosis definiert, bei der in 50% der Fälle eine Reaktion mit tödlichem Ausgang auftritt. Auch hier können wieder, in analoger Weise zu den ED-Werten, LD_{10}, LD_{25}-Werte etc. gewählt werden. Die Steigung der Dosis-Wirkungskurve gibt einen Hinweis auf die Streubreite der jeweiligen Wirkung. Ein steil ansteigender Verlauf charakterisiert eine geringe, eine allmählich ansteigende Gerade eine große Streubreite.

Bei zwei oder mehr Wirkungskomponenten eines Pharmakons können die Steigungen der verschiedenen Dosis-Wirkungs-Geraden beträchtlich differieren. Dies ist vor allem beim Vergleich therapeutischer und toxischer Wirkungen bzw. Dosen bedeutungsvoll. Um über ein Maß für die Sicherheit eines Arzneimittels zu verfügen, wurde der Begriff der therapeutischen Breite eingeführt. Dieser charakterisiert die Spanne zwischen therapeutischer und letaler bzw. toxischer Dosis. Zu ihrer numerischen Kennzeichnung können verschiedene Quotienten herangezogen werden die aus der Vielzahl möglicher Letal- bzw. Effektiv-Dosen gebildet werden (z.B.LD_{50}/ED_{50}).

In der deutschsprachigen Literatur wird der Begriff ***therapeutische Breite*** häufig auf den Quotienten LD_{50}/ED_{50}, bezogen und als ***therapeutischer Quotient*** bezeichnet. Ein weiteres Dosenverhältnis, das den Sicherheitsabstand in verschiedenen Fällen besser wiedergibt, ist der Quotient LD_5/ED_{95} der verschiedentlich auch als ***therapeutischer Index*** bezeichnet wird. Da mit therapeutischem Index aber in der internationalen Literatur auch andere Verhältniswerte,z.B.LD_{50}/ED_{50} bezeichnet werden, ist es zweckmäßig, stets die zugrundeliegenden Zahlenwerte anzugeben. Unter *klinischen* Bedingungen werden der therapeutischen Breite andere Dosisrelationen zugrunde gelegt, z.B. die Beziehung von maximal noch verträglicher zur minimal wirksamen Dosis: *Dosis maxima tolerata/Dosis minima efficax.*

Ein methodische Problematik für die Interpretation der Quotienten für die Feststellung des Sicherheitsabstandes liegt in der Steigung der verglichenen ED- und LD-Kurven. So können zwei Pharmaka durchaus den gleichen Wert für die therapeutische Breite aufweisen, wenn der Quotient LD_{50}/ED_{50} der Berechnung zugrunde liegt. Besitzt die Dosis-Wirkungsgerade für die therapeutische Wirkung in einem Fall die gleiche Neigung wie die Dosis-Wirkungsgerade für die letale Wirkung (d.h. beide Kurven verlaufen parallel) oder die LD-Gerade verläuft sogar steiler, dann kann die durch die therapeutische Breite definierte Sicherheit als realistisch gelten. Weist die Dosis-Wirkungskurve jedoch für die Letalwirkung eine deutlich geringere Steilheit auf als für die therapeutische Wirkung, dann können sich beide Kurven schneiden, bzw. in solcher Weise einander nähern, daß sich Teile des therapeutischen Bereiches mit Teilen des toxischen Dosenbereiches überdecken. Dies würde somit bedeuten, daß bereits im therapeutischen Bereich mit toxischen Wirkungen zu rechnen ist. Bei Pharmaka, deren Dosis-Wirkungskurven nicht parallel verlaufen, bieten daher Quotienten wie LD_{10}/ED_{90} oder LD_{25}/ED_{75} (obgleich diese aufgrund der höheren Streubreite in einem statistisch ungünstigeren Bereich liegen) einen besseren Hinweis auf die therapeutische Breite als LD_{50}/ED_{50}.

Die therapeutische Breite ist eine wesentliche Kenngröße für die Brauchbarkeit eines Arzneistoffes im klinischen Bereich sowie für die vergleichende Bewertung von Pharmaka. So ist die Feststellung unterschiedlicher Effektivdosen bei gleichartig wirkenden Medikamenten ohne Angabe ihrer therapeutischen Breite weitgehend bedeutungslos.

6.3.1 Dosisabhängige Nebenwirkungen

Allgemein treten Nebenwirkungen bei *Überdosierungen* auf. Hierbei handelt es sich aber nicht um spezifische Nebenwirkungen sondern um *quantitativ* bedingte, *toxische* Erscheinungen, die bei allen Menschen (unter Berücksichtigung der biologischen Variabilität) auslösbar sind. Diese Effekte sind daher vorhersehbar und lassen sich über pharmakologische Kenngrößen (als therapeutische Breite) auch weitgehend quantifizieren. So ist z.B. die Auslösung bestimmter Herzrhythmusstörungen als Folge einer Überdosierung mit Herzglykosiden ebenso vorhersehbar wie die vom sedativen bis in den narkotischen Bereich gehenden Wirkungen von Barbituraten, wie auch deren Effekte einer Gewöhnung.

Dabei versteht man unter ***Gewöhnung*** eine gesteigerte Toleranz gegenüber Arzneimitteln. So kommt es bei verschiedenen Medikamenten nach wiederholter Gabe zu einer zunehmenden Unempfindlichkeit (*Toleranzsteigerung*) des Körpers, wodurch im Verlauf einer Behandlung zur Auslösung der gleichen Effekte die Dosis dann immer weiter gesteigert werden muß. Teilweise ist der Mechanismus (z.B. Barbiturate) durch Enzyminduktion zu erklären. Die Eigenschaft eines Arzneimittels schon bei kürzerer Anwendung einen Wirkungsverlust zu zeigen wird auch als ***Tachyphylaxie*** bezeichnet. Der Begriff Gewöhnung ist abzugrenzen von dem Begriff *Gewohnheitsbildung* (s.u.) wie er im Rahmen der Arzneimittelabhängigkeit gebraucht wird.

6.3.2 Qualitative Nebenwirkungen

Den dosisabhängigen Effekten stehen jene individuellen Reaktionen mit Charakter unerwünschter Wirkungen gegenüber, die qualitativer Natur und in der Regel nicht vorhersehbar sind. Hierzu gehören ***Arzneimittelallergie*** und ***Idiosynkrasie.***

Bei der *Arzneimittelallergie* handelt es sich um eine (unabhängig von Art der Applikation) erfolgende Auslösung einer *Antigen-Antikörper-Reaktion*. Das Pharmakon (oder einer seiner Metabolite) besitzt hierbei die Funktion eines Haptens (Halb-Antigen) und bildet mit einem Protein ein vollwertiges Antigen. Ablauf und pathophysiologische Konsequenzen der Arzneimittelallergie entsprechen grundsätzlich den auch durch andere Allergene hervorgerufenen Reaktionen des Sofort- oder Spät-Typs (z.B. anaphylaktische Reaktion, Nesselfieber, Kontaktekzeme etc). Klinisch bedeutungsvoll, da relativ häufig auftretend sind z.B. Penicillinallergien (u.a. Hautausschläge). Nicht in jedem Fall ist der Wirkstoff einer Arzneizubereitung der Auslöser allergischer Reaktionen. Verschiedentlich können es auch die für die Arzneiform eingesetzten *technischen Hilfsstoffe* sein.

Im Gegensatz zur Arzneimittelallergie ist due *Idiosynkrasie* als Ursache individueller Überempflindlichkeit nicht Folge eines vorhergehenden Sensibilisierungsprozesses, sondern sie tritt bereits beim Erstkontakt mit dem Pharmakon auf. Die Idiosynkrasie ist Folge eines spezifischen, erblich bedingten Enzymdefektes oder, bei Neugeborenen, Folge noch nicht voll ausgereifter Funktionen der Biotransformation. Bekannt sind z.B. das Auftreten hämolytischer Anämien bei genetisch bedingtem Mangel des Enzyms Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase sowie bei Neugeborenen das Vergiftungsbild des sogenannten "Grey-Syndroms“ (auf Grund des graufarbigen Hautkolorits) nach Anwendung von Chlorimphenicol, und durch eine Unreife der für die Ausscheidung dieses Stoffes notwendigen Enzymfunktion zustande kommt.

6.3.3 Arzneimittelabhängigkeit

Eine gewisse Sonderstellung im Rahmen unerwünschter Wirkungen, nimmt das Auftreten der ***Arzneimittelabhängigkeit*** ein, da hier verschiedentlich fließende Übergänge bestehen. Grundsätzlich handelt es sich um ein durch den Arzneistoff hervorgerufenes Verlangen nach weiterer *Einnahme ohne direkte medizinische Notwendigkeit*. Das Ausmass des Einnahmeverlangens läßt sich graduell noch unterteilen in *Gewohnheitsbildung* und ***Sucht.***

Die *Gewohnheitsbildung* ist allgemein charakterisiert durch die psychische, aber nicht zwanghafte, Neigung den Stoff einzunehmen. Sie beinhaltet in der Regel keine progrediente Tendenz zur Dosissteigerug. Körperliche Entzugsymptome finden sich meist nicht. Stoffe, die zu Gewohnheitsbildung führen können sind u.a. Amphetamine, Nikotin, verschiedene Hypnotika (z.B. Barbiturate). Insbesondere die Gewohnheitsbildung bei Stoffen wie sogenannten schwachen Analgetika zeigt den starken Einfluß der psychischen Konstitution bei diesem Mechanismus.

Bei der *Arzneimittelsucht* findet sich demgegenüber ein zwanghaft gesteigertes, auch körperlich bedingtes, Einnahmeverlangen mit progredienter Dosissteigerung. *Abruptes Absetzen führt zu erheblichen körperlichen Entzugserscheinungen.* Stoffe die dies herbeiführen sind z.B. Opiate (insbesondere Heroin). Verdächtig sind auch verschiedene starke Analgetika mit Morphincharakter (Ausweichpräparate). Die Suchterscheinungen sind im Gegensatz zur Gewohnheitsbildung reproduzierbar und somit vorhersehbar. Bei verschiedenen Stoffen (z.B. Alkohol) kann schließlich aus einer vorliegenden Gewohnheitsbildung auch eine Abhängigkeit mit Charakteristika der Sucht (Alkoholkrankheit) entstehen. Diese Mechanismen sind daher nicht nur von der Art des Pharmakons sondern u.a. auch von der Persönlichkeitsstruktur abhängig.

Aufgrund einiger Schwierigkeiten in der Abgrenzung von Sucht (engl. ***drug addiction***) und Gewohnheitsbildung (engl. ***drug habituation***) bzw. durch das Vorkommen fließender Übergänge, wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Begriff der Abhängigkeit (engl. ***drug dependence***) als allgemeiner Terminus empfohlen, da er sowohl die psychische als auch die physische Komponente enthält. Dabei soll die Art der Abhängigkeit mit einem Zusatz über den Arzneimitteltyp versehen werden (z.B. Abhängigkeit vom Morphin-Typ, Barbiturat-Typ etc.) wobei für deren Charakteristiken spezielle Beschreibungen vorliegen.

6.3.4 Erscheinungsform, Häufigkeit, Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Art und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen ist für die verschiedenen Klassen üblicher Medikamente sehr unterschiedlich. Im Rahmen einer Arzneittherapie kann, in grober Abschätzung, etwa in nachfolgender Reihenfolge *abnehmende*r *Häufigkeiten* gerechnet werden:

> Antibiotika - Cytostatika - Chemotherapeutika - Diagnostika - Kardiaka (Antiarrythmika, Glykoside) - Psychopharmaka - Antihypertensiva - Diuretika - Analgetika

Orte für *Hauptmanifestationen* von Arznei-Nebenwirkungen sind - in etwa anteilsmäßig in *absteigender* Reihenfolge:

> Haut - Magen-Darm - Zentralnervensystem und allgemeines Nervensystem - Herz-Kreislauf - Blut und blutbildende Organe - Niere - Leber - Stoffwechsel

Nachfolgende *allgemeine Befindensstörungen* (alphabetisch) wurden bisher als auch durch Arzneimittel auslösbar festgestellt:

> Angstgefühle - Anurie - Appetitlosigkeit - Asthma - Darmstörungen - Dysphagien - Diarrhoen - erschwerte Nasenatmung - Geruchsstörung - Geschmacksstörungen - Herzrhythmusstörungen Hörstörungen - Konzentrationsschwäche - Magenstörungen - Mundtrockenheit - Müdigkeit, Muskelschwäche - Nasenbluten - Obstipation - Parästhesien - pektaginöse Beschwerden - Polyurie, Pruritis - Schlafstörungen - Schwindel - Sehstörungen - Schmerzen - Übelkeit - Tinnitus, Wesensveränderungen - Zungenbrennen

Das Spektrum der besonders häufigen wie auffälligen *Hautveränderungen* ist bunt und beinhaltet u.a

> Blutungsneigung der Haut, Exantheme unterschiedlicher Erscheinungsform, Dermatitis Durchblutungsstörungen, Petechien, Pigmentanomalien, Urticaria, Verhornungsanomalien.

Der *sichere* Nachweis eines *kausalen Zusammenhanges* mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist *problematisch*. Bei den meisten Arzneimitteln ist auf Grund des nicht eindeutig auftretenden Charakters der Körperreaktion, der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Mittel, oder auch von Kombinationspräparaten, sowie der häufigen Undurchführbarkeit genauer Nachprüfung ein *eindeutiger* Kausalzusammenhang meist schwer festzustellen. Zudem treten unerwünschte Wirkungen im allgemeinen nicht als solche Art *spezifischer* klinischer Erscheinungen oder Laborbefunde auf, die von Symptomatiken der eigentlichen Erkrankung oder auch anderer Erkranukngen eindeutig abgrenzbar sind.

Zur *quantitativen* Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen sind größere Kollektive von behandelten Patienten aller medizinischen Gebiete erforderlich, die dabei auch mittels definierter und vergleichbarer Methoden (u.a. *Angaben zur Fehlerbreite*) untersucht werden. Dazu eignen sich insbesondere kontrollierte klinische Feldstudien.

6.3.5 Kontraindikationen

Alle Gründe, die eine therapeutische Anwendung eines Arzneistoffes nicht zulassen, werden als ***Kontraindikationen*** *(Gegenanzeigen) bezeichnet*. Eine Kontraindikation kann *absolut* sein, d.h. das Medikament darf bei Vorliegen bestimmter medizinischer Gegebenheiten in keinem Fall verabreicht werden. Demgegenüber spricht man von *relativer* Kontraindikation, wenn die Anwendung eventuell, unter Abwägung des therapeutischen Nutzens und Risikos, für den speziellen Fall erfolgen kann. Als Ursachen für Kontraindikationen kommen das Vorliegen bestimmte kankhafter Zustände, individuelle Dispositionen sowie die Gefahr unerwünschter Wechselwirkungen zwischen bestimmten Arzneimitteln in Frage.

Absolut kontraindiziert ist z.B. Penicillin bei hiergegen allergisch prädisponierten Patienten. Ebenso *absolut* kontraindiziert ist die Verabreichung zahlreicher Pharmaka während der Schwangerschaft, wenn hierbei Gefahr von Mißbildungen oder Entwicklungstörungen des Feten besteht. Eine *relative* Kontraindikation wäre z.B. für ß-Sympatholytika das Vorliegen einer sehr niedrigen Herzfrequenz, da hierdurch die Gefahr eines weiteren Absinkens bis in den pathologischen Bereich besteht. *Relativ* kontraindiziert sind auch Pharmaka, die nur über den Harn ausgeschieden werden, bei Störung der Nierenfunktion (Gefahr von Kumulation mit toxischen Nebenwirkungen). In diesem Fall muss zumindest je nach Nierenfunktion die Dosierung angepasst werden. Zahlreiche Pharmaka führen bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Stoffen zu einer weiteren Steigerung der Gerinnungshemmung (z.B. Indomethacin) und erhöhen damit die Gefahr von Blutungen. Bei Patienten mit einem Magengeschwür ist aufgrund dieser Gefahr eine derartige Kombination daher absolut kontraindiziert. Zudem würde das Vorliegen von Magengeschwüren auch schon bei alleiniger Therapie mit Antirheumatika (z.B. Acetylsalicylsäure) zumindest *relativ* kontraindiziert sein, da diese Stoffe die Wundheilung von Ulzera verzögern bzw. verschlechtern können. Schließlich kann bei einer Therapie auch ein bestimmter *Applikationsmodus* kontrainduziert sein: z.B. die intramuskuläre Injektion bei Patienten, die aufgrund einer gerinnungshemmenden Therapie schon erhöhte Blutungsneigung zeigen, oder die intraarterielle Applikation von Stoffen, die Innenwände von Arterien schädigen (z.B. Eisenverbindungen).

Über *Warnhinweise* müssen Ärzte und Apotheker (*Fachinformationen*) sowie die Patienten (*Beipackzettel*) durch Arzneimittelhersteller auch über diese Anwendungseinschränkungen informiert werden.

6.4.1 Chemische und physikalisch-chemische Interaktionen

Chemische und physikalisch-chemische Interaktionen sind bereits außerhalb eines biologischen Systems nachweisbar. Sie beinhalten Reaktionen, bei denen die beteiligten Stoffe zu Reaktionsprodukten mit veränderter Aktivität umgewandelt werden (z.B. Komplexbildungen, Ausfällungsreaktionen bei Mischinjektionen). Verschiedene dieser Reaktionen können andererseits aber auch als Therapiekonzept verwendet werden (z.B. zur Herbeiführung von Entgiftungsreaktionen).

6.4.2 Pharmakokinetische Interaktionen

Größere praktische Bedeutung kommt den pharmakokinetischen Interaktionen zu, die auf den Ebenen der Resorption, Verteilung, Metabolisierung oder Elimination auftreten können. Grundsätzlich finden hierbei quantitative Verschiebungen in Form vermehrter oder verminderter Angebote von freien Wirkstoff am Wirkort statt. Dies führt zu entsprechenden *Wirkungsverstärkungen* oder *Wirkungsabschwächungen*. Direkte Ursachen auf den verschiedenen Ebenen sind u.a. interaktiv bedingte reduzierte oder erhöhte Absorptionsraten, Störungen der Plasmaproteinbindung, verminderte oder vermehrte Aufnahme in Erfolgsorgane, Förderung oder Hemmung der Metabolisierung oder Elimination.

Absorptive Interaktionen können sowohl die *Absorptionsgeschwindigkeit* als auch die *Absorptionsrate* betreffen und wirken sich hierüber auf den Zeitpunkt des Effekteintrittes oder dessen Intensität aus. Ein bekanntes Beispiel ist die durch Metallkomplex-Bildung bedingte Resorptionshemmung von Tetrazyclinen bei gleichzeitiger Gabe von Antacida (die Magnesium- und Aluminium-Salze enthalten). Dadurch wird die Bioverfügbarkeit der Tetrazycline erheblich verändert (wesentlich niedrigere Blutspiegel). Oberflächenaktive Stoffe (z.B. Tierkohle) können im Gastrointestinal-Trakt verschiedene Pharmaka (z.B. Digitoxin) *ad*sorbieren und hierüber deren Resorption mindern, verschiedentlich auch völlig unterbinden. Durch Pharmaka bedingte Verschiebungen des pH-Wertes können über Änderungen des Dissoziationszustandes anderer Arzneistoffe deren passive Resorption beeinflussen. Eine Auslösung von Änderungen der Magenentleerungsgeschwindigkeit, der Magensekretion oder oder der Darmpassagegeschwindigkeit führen ebenfalls zu unterschiedlichen Absorptionsraten. Bei aktiv transportierten Pharmaka kann es zu einer sich gegenseitig behindernden Konkurrenz um das Transportsystem kommen.

Interaktionen auf der *Ebene der Verteilung* betreffen überwiegend die gegenseitige Verdrängung aus *Plasmaproteinbindungen*. Bekannt ist z.B. die Verdrängung von Antikoagulantien durch Sulfonamide (mit hierdurch erhöhter Blutungsneigung). Eine gewisse Abmilderung erfahren Verdrängungseffekte auf dieser Ebene aber dadurch, daß die freigesetzten aktiven Stoffe dann auch vermehrt inaktivierender Metabolisierung unterliegen sowie auch über den Mechanismus der glomerulären Filtration verstärkt eliminiert werden.

Bei den *metabolischen Interaktionen* findet sich häufig eine Wirkungs-Verstärkung oder -abschwächung durch Beeinflussung inaktivierender Enzymsysteme. Wirkungs*abschwächung* kommt z.B. bei den Nebennierenrinden-Steroiden vor, wenn diese gleichzeitig mit Barbituraten gegeben werden (da Barbiturate Enzyminduktion herbeiführen). Demgegenüber finden Wirkungs*verstärkungen* statt, wenn zwei oder mehr Arzneimittel Substrat des gleichen inaktivierenden Enzymsystems sind, da hier in der Regel dann für einen der Stoffe eine Abbauhemmung induziert wird. Dies ist z.B. bei gleichzeitiger Gabe von Anticoagulantien (Coumarin) mit Tolbutamid der Fall (wobei die Tolbutamidwirkung verstärkt wird). Bekannt sind auch Effekte, die über eine direkte Hemmung des für ein Pharmakon abbauenden Enzyms durch ein anderes Pharmakon zustande kommen.

Auf der *Ebene der Elimination* gibt es ebenfalls verschiedene Angriffspunkte für interaktive Effekte. So kann die *extrarenale* Ausscheidung über die Beeinflussung eines für ein Pharmakon vorliegenden enterohepatischen Kreislaufes zustande kommen (wodurch dieser Stoff vermehrt über den Darm ausgeschieden wird). Im *renalen* Bereich kann Konkurrenz um Transportmechanismen auftreten. So behindern sich z.B. Probenezid und Penicillin gegenseitig bei der tubulären Sekretion (wodurch die Penicillin-Ausscheidung verzögert wird). Pharmakon-bedingte Erhöhungen des Urin-pH verschlechtern die tubuläre Rückresorption von Pharmaka mit schwachem Säurecharakter und führen hierdurch zu deren beschleunigte Elimination. Senkungen des Urin-pH beschleunigen demgegenüber die Ausscheidung von Pharmaka mit Basencharakter. Die umgekehrten Effekte führen bei den entsprechenden Stoffen zu verstärkter Retinierung. Solche Mechanismen lassen sich aber auch bei der Behandlung von Vergiftungen therapeutisch nutzen.

6.4.3 Pharmakodynamische Interaktionen: Antagonismus, Synergismus

Bei pharmakodynamischen Wechselwirkungen kann es sich um *funktionelle* oder *spezifische* Interaktionen handeln. Funktionelle Interaktionen sind solche die durch den gleichzeitigen Angriff der Wirkstoffe an *verschiedenen* Rezeptoren (die auch unterschiedliche Wirkungen

vermitteln) erfolgen. Spezifische Interaktionen sind durch Konkurrenz am *gleichen* Rezeptor gekennzeichnet.
In beiden Fällen finden sich sowohl Wirkungsverstärkungen wie Wirkungsabschwächungen. So kann sich z.B. bei gleichzeitigem Einsatz zweier Pharmaka, die parasympathomimetische und sympathomimetische Wirkungen haben, durch gegenseitige funktionelle Aufhebung der Einzeleffekte (*funktioneller Antagonismus*) ein nach außen auftretender Gesamteffekt kaum darstellen. Die euphorisierenden Effekte des Morphins lassen sich demgegenüber durch Konkurrenz des am gleichen Rezeptor antagonisierenden Nalorphins *spezifisch* aufheben.

Die Begriffe ***Antagonismus, Synergismus, Addition*** *und* ***Potenzierung*** sind auf diese pharmakodynamischen Wechselwirkungen bezogen. Ein Zusammentreffen gleichsinnig wirkender Stoffen im Organismus wird als *Synergismus*, das von gegensätzlich wirkenden Stoffen als *Antagonismus* bezeichnet. Bei synergistisch wirkenden Pharmaka kann es zu einer einfachen Addition der Wirkungen oder zu einem *überadditiven* Effekt - *Potenzierung* - kommen (wobei es sich nicht um Potenzierung im streng mathematischen Sinne handelt). Ein unteradditiver Effekt wird als Antagonismus eingestuft. Da die Begriffe Addition und Potenzierung häufig falsch angewandt werden, sollen sie einer kurzen Betrachtung unterzogen werden.

Die Relationen unterschiedlicher Konzentrationen eines Wirkstoffes in Bezug auf die durch ihn ausgelösten Reaktionen ergeben die *Dosis-Wirkungs-* bzw. *Konzentrations-Wirkungs-Kurve.* Deren Darstellung als Summenprozentkurve zeigt, daß die Dosis-Wirkungsverhältnisse häufig nicht linear, sondern S-förmig verlaufen. Hieraus ergibt sich, daß aus der Addition von Einzeldosen keine einfache Wirkungsaddition resultiert. Der erzielbare *Effekt hängt vielmehr von dem entsprechenden Bereich der Dosis-Wirkungskurve ab* innerhalb dessen die Dosierung erfolgt. So ist die Wirkungszunahme im Bereich des steilsten Kurvenabschnitts überadditiv, in der Auslaufphase liegt sie unterhalb der Verhältnisse einer linearen Funktion.

Soll daher die tatsächliche Wirkungssteigerung einer Kombination von zwei Arzneistoffen geprüft werden, läßt sich dies nur zuverlässig mit Hilfe der zugehörigen Dosis-Wirkungskurven beurteilen: Eine echte, kombinationsbedingte Potenzierung eine auf die Dosis-Wirkungskurve bezogene Wirkungssteigerung) liegt nur vor, wenn die Summe zweier wirkungsäquivalenter Dosen verschiedener Stoffe einen höheren Prozentsatz der maximalen Reaktion ergibt, als nach der Dosis-Wirkungskurve zu erwarten ist. Dies ist, in der Regel, ein seltenes Ereignis.

> *Beispiel:* Ergibt eine beliebige Einzeldosis eines Stoffes für eine bestimmte Wirkung 20% der Maximalreaktion, die doppelte Dosis jedoch 70%, so muß bei Zugabe einer äquivalenten Einzeldosis einer zweiten Substanz, die also ebenfalls 20% der Maximalreaktion erreicht, mit den Einzeldosen der beiden Substanzen ein Reaktionsprozentsatz von über 70% erreicht werden, um als potenzierend zu gelten. Darunterliegende Werte sind einfache, numerische Wirkungsadditionen.

7. KLINISCHE PRÜFUNG

7.1 Allgemeine Aspekte

Der Nachweis von *Wirksamkeit* und *Unbedenklichkeit* eines Arzneimittels, das für die Anwendung am Menschen gedacht ist, kann letztlich nur im "Humanexperiment" erbracht werden. Dieser experimentelle Teil der Arzneimitteluntersuchung wird generell als klinische Prüfung bezeichnet.

Der Begriff bezeichnet dabei nur eine Methode und besagt nicht, daß nun alle Prüfungen auch an Kliniken durchgeführt werden müssen. Die rechtlichen Grundlagen der klinischer Prüfungen sind in nationalen Gesetzen (in Deutschland im Arzneimittelgesetz; AMG) festgelegt, die von entsprechenden staatlichen Gesundheitsbehörden (in den USA z.B. *Food and Drug Administration (FDA*) in der Bundesrepublik dem BfARM überwacht werden. Die ethischen Aspekte sind durch internationale Vereinbarungen, insbesondere die Deklarationen von Helsinki und Tokio definiert. Zusätzliche Empfehlungen wurden durch verschiedene

wissenschaftliche Gesellschaften dargelegt und im Rahmen der Europäischen Gemeinschaft existieren zudem EU-Richtlinien für die Anforderungen im Bereich der Analytik, Pharmakologie, Toxikologie und klinischen Prüfung.

Der im deutschen AMG (Arzneimittelgesetz) implizierte grundsätzliche Tenor zur klinischen Prüfung (§§ 40, 41 AMG) stellt die *Maßnahmen zum Schutz der einbezogenen Menschen* (mit speziellem Schutz für Minderjährige, Entmündigte und Kranke) besonders hervor. So muß das Prüfrisiko vertretbar sein, der Einbezug in die Prüfung kann nur nach vorheriger Aufklärung ("*informed consent*") erfolgen, die Beteiligung ist *freiwillig* und jederzeit widerrufbar. Der *Prüfer* muß qualitative Mindestanforderungen besitzen, die *präklinischen* Ergebnisse müssen vollständig vor Beginn der klinischen Prüfung verfügbar sein. Zum Schutz vor eventuell auftretenden Risiken ist eine Versicherung der einbezogenen Personen durchzuführen.

Methodisch erfolgt der Ablauf der klinischen Prüfung in verschiedenen Phasen, den sogenannten klinischen Phasen 1-4, die in Fragestellung und Zielsetzung differieren, und *durch ihr stufenweises Vorgehen Risiken mindern* sollen.

Eine *Objektivierung der Wirkung* von Arzneimitteln setzt die Erstellung geplanter und kontrollierbarer Versuchsbedingungen (Versuchsdesign) voraus, die aufgrund der als methodische Störgrösse vorliegenden interindividuellen biologischen Schwankungen die *Anwendung statistischer Verfahren* zuläßt. Dies erfordert bestimmte methodische Aufbereitungen der Prüfkollektive, z.B. Bildung von Vergleichsgruppen, zufallsmäßige Zuordnung zu Versuchsgruppen (*Randomisierung*) und Anwendung spezifischer Prüfungstypen (z.B. 'Blindverfahren' usw).

Der *Prüfer* soll im *Anwendungsbereich* über spezifische Kenntnisse zur Diagnose, Verlauf, Eigenarten, alternativen Therapien und Möglichkeit von Spontanheilung verfügen. Zudem müssen die Voraussetzungen in Bezug auf erforderlichen Zeitaufwand sowie die notwendige *apparative Laborausstattung* (*Qualitätskontrolle*) gegeben sein. Auch soll gewährleistet sein, daß die Prüfer die entsprechenden Richtlinien des Prüfprotokolls und die gesetzlichen Bestimmungen genau beachten und die Befunde vollständig *dokumentieren*. Weiterhin muß *Einhaltung organisatorischer Belange* (z.B. Lagerungs- und Versandbedingungen, kontrollierte Ausgabe der Medikation) gewährleistet sein. Unter Beachtung dieser Voraussetzungen können die klinischen Versuchsergebnisse dann mittels geeigneter *statistischer Testverfahren* analysiert und beschrieben werden.

Für Ausbietung neuer Arzneimittel (oder auch bekannter Wirkstoffe in neuer Zusammensetzung) ist im Rahmen eines sogenannten ***Zulassungsverfahrens*** dann eine entsprechende gutachtliche Beweisführung mittels klinischer Prüfungen von Seiten des Herstellers zu erbringen. Das Zulassungsverfahren stellt ein offizielles Prüfungsverfahren nach einem formalen Antrag des Arzneimittelherstellers zur öffentlichen Ausbietung einer Arzneispezialität dar. Der Antrag des Herstellers beinhaltet dabei allgemein den Nachweis von *Wirksamkeit* und *Unbedenklichkeit*, Angaben zur *Zusammensetzung*, *Indikation, Dosierung*, *Art der Anwendung*, *Packungsgrößen*, *Nebenwirkungen*, *Interaktionen*, *Kontraindikationen*, Rezeptur und Herstellungsverfahren*, analytischer Prüfung* einschließlich Kontrollverfahren und *Haltbarkeitsdaten* (***Stabilitätsprüfung***), Art, Umfang und Ergebnisse *pharmakologisch-toxikologischer und klinischer Prüfung*, sowie dem Nachweis zur Berechtigung der Herstellung.

7.2 Prüfungsarten

7.2.1 Placebo und Standardsubstanzen

Ermittlung therapeutischer Effekte ist durch den Vergleich eines ***Verums*** (des Prüfstoffes) mit einem bereits therapeutisch eingesetzten Standardpräparat oder einem *Scheinmedikament* (***Placebo***) möglich.

Da zum Begriff *Placebo,* sowie dessen Anwendung und Effekte, verschiedentlich Mißverständnisse herrschen, soll dies etwas ausführlicher erläutert werden. Placebos

bestehen aus pharmakologisch ineffizienten Stoffen (z.B. Lactose, pharmakologisch inerte Füllmassen) und sind in der äußerlichen Aufmachung und Verabreichungsweise nicht von den aktiven Medikamenten zu unterscheiden. *Sie zeigen aber in beträchtlichem Umfang Effekte*. Bei verschiedenen Symptomen und Beschwerden (z.B. Kopfschmerz, Migräne, Angina pectoris, Magen-Darm-Störungen, Asthma, Rheuma) fanden sich auch im Rahmen kontrollierter Studien damit Besserungsraten bei über 30% aller hiermit behandelten Patienten. Der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus ist nach wie vor nicht völlig geklärt. Doch dürfte die *Wechselbeziehung zwischen Arzt* (als positiv motivierendem Suggestor) und hierfür empfänglichen Patienten von besonderer Bedeutung sein. So ließ sich nachweisen, daß die einem Patienten offerierte positive oder negative Erwartungshaltung des Arztes gegenüber der Therapie auch die Reaktionsraten auf Placebos *gleichsinnig* beeinflußte. Neben dem Therapeuten scheinen für die Placeboeffekte zudem die Art der Verabreichung und die Ausprägung der Stresssituation (Leidensdruck) ausschlaggebend. Die günstigsten Effekte bei Anwendung von Placebos scheinen offensichtlich im Bereich jener Erkrankungen zu liegen, die stärkere *psychosomatische* Komponenten besitzen (z.B. dort, wo primär angstlösende und beruhigende Effekte erzielt werden sollen). Anregende (stimulative) Effekte werden seltener gesehen. Interessanterweise führen Placebos führen aber nicht nur zu positiven Effekten sondern *auch zu unerwünschten Wirkungen*. Hierbei beobachtet wurden unter anderem solche Effekte wie Müdigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Schweißausbrüche. In einer gewissen Analogie zu pharmakologisch aktiven Stoffen wurden auch zeitlich definierte Maximaleffekte, Kumulationserscheinungen nach Mehrfachapplikation sowie Beziehungen der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gesehen. Unterschiede ergeben sich aber in der *Dauer von Placeboeffekten*. Diese flachen, entgegen den Verumgaben, nach einiger Zeit wieder ab.

Ein Einsatz von Placebo erfolgt heute: Als *vergleichende Kontrolle* bei klinischen Prüfungen pharmakologisch wirksamer Medikamente (um das Ausmaß unspezifischer Effekte von einer spezifischen Pharmakonwirkung abzugrenzen), verschiedentlich als Therapeutikum bei Erkrankungen, bei denen eine Therapie mit aktiven Medikamenten nicht erforderlich ist, die Anwendung aber dem Gefühl von Behandlungsbedürftigkeit des Patienten (unterstützende Psychotherapie) oder dessen Angehörigen (soziotroper Effekt bei Kindern) entgegenkommt, oder für eine vorliegende medizinische Indikation keine alternative wirksame Therapie bekannt ist. Diese Therapie kann dabei entweder mit „reinen“ Placebos oder auch "Pseudo-Placebos" (engl. *impure placebos*) erfolgen. Letztere beinhalten biologisch wirkende Stoffe, die aber nicht indikationsbezogen effizient oder deutlich unterdosiert sind (z.B. Vitamine).

Grundsätzlich kontraindiziert ist die Anwendung von Placebos, wenn hierdurch eine bereits begonnene Behandlung verlängert oder die Chance einer anderen effektiven Therapie verzögert oder ausgelassen wird (z.B. bei infektiösen Erkrankungen, Tumorerkrankungen).

Allgemein ist im Rahmen der klinischen Prüfung der Einsatz von Placebos limitiert und nur dann berechtigt, wenn er keine unvertretbaren Folgen nach sich zieht. Methodisch ist ein *Vergleich gegen eine sogenannte Standardsubstanz (in der Regel die derzeit anerkannte beste Standardtherapie) immer vorzuziehen*. Dies hat zudem den Vorteil, daß neben dem prinzipiellen Wirksamkeitsnachweis gleichzeitig eine Beurteilung gegenüber der derzeit anerkannten Therapie, somit eine Feststellung des therapeutischen Fortschrittes, möglich ist und die Kontrollen zudem nicht unbehandelt bleiben. Obgleich der wissenschaftliche Aspekt des Wirkungsmechanismus von Placebos nach wie vor in weiten Bereichen unklar ist wird einer Placebo-Kontrolle als *methodischem Prüfkriterium* für die Effizienz von Arzneimitteln häufiger solche Bedeutung zugemessen, die als *wissenschaftlich unkritisch* wie auch nicht mit dem derzeitigen wissenschaftlich-ethischem Standard vereinbar angesehen werden kann.

7.2.2 Prüfungstechniken

Allgemein können *intra-individuelle* oder *inter-individuelle* Vergleiche durchgeführt werden. Während bei ersterem der Patient als *eigene Kontrolle* dient (z.B. vor Behandlung versus nach Behandlung), werden bei der inter-individuellen Prüfung *unabhängige Kollektive* einander gegenübergestellt. Dabei werden folgende Prüftechniken eingesetzt:

Offene Studie: Hier wissen sowohl Patient wie Prüfer, ob mit einer Vergleichssubstanz (bzw. Placebo) oder dem zu prüfenden Wirkstoff (Verum) behandelt wird. Offene Studie sind in der Regel dort geeignet wo sicher *objektivierbare* und psychisch nicht beeinflußbare Messparameter vorliegen.

Blindstudien: Bei einer *Einfach-Blindstudie* weiss der Patient nicht, ob er mit Wirkstoff oder dem Vergleichspräparat behandelt wird. Ihr Ziel liegt in der Ausschaltung potentiell psychogener Beeinflussung der Reaktion des *Patienten* (dessen Erwartungshaltung).

Doppelblindstudie: Hier wissen weder Patient noch Prüfer (außer dem nicht direkt beteiligten Prüfungsleiter), ob Wirkstoff oder Vergleichssubstanz (bzw. Placebo) gegeben wurden. Da eine Beeinflussung der Reaktion des Patienten durch die *Erwartungshaltung des Prüfers* möglich ist soll damit auch dieser Einfluß ausgeschaltet werden. Zudem soll eine Neutralisierung potentieller Vorurteile des Prüfers gegenüber einer der Therapieformen in dessen Therapieurteil erreicht werden.

Die Blindtechniken können bei der Beurteilung solcher Therapieformen als vorteilhaft betrachtet werden, bei denen psychogene Faktoren eine pharmakologische Reaktion überlagern können oder die zur Verfügung stehenden Bewertungskriterien von Seiten des Prüfers weitgehend subjektiv interpretiert werden könnte.

Cross-over Technik: Hierbei erfolgt, im gleichen Patientenkollektiv, sequentiell alternierend die Verabreichung von zwei zu vergleichenden Pharmaka. Um zu vermeiden, daß die vorhergehende Therapie die nachfolgende beeinflußt (therapeutische Wechselwirkung), muß zwischen die Behandlungsphasen eine *Neutralisationsperiode* (*wash-out*) eingelegt werden. Es können aber auch zwei Gruppen gebildet werden, wobei eine Gruppe in der Reihenfolge Therapie A -> Therapie B, die zweite Gruppe in Reihenfolge Therapie B -> Therapie A, behandelt wird. Der Cross-over-Versuch ist ein *intra-individueller* Vergleich, bei dem somit *jeder Patient jede Behandlung* erhält und dabei als *eigene* Kontrolle dient. Bei gleichzeitiger Untersuchung zweier parallel behandelter Kollektive ist darüber hinaus auch für jede Behandlungsphase noch ein Gruppenvergleich möglich. Zudem kann der Cross-over-Test auch in Form von Blindstudien erfolgen. Die Anwendung dieser Methodik ist aber auf Erkrankungen begrenzt, bei denen ohne Behandlung eine Persistenz der Krankheits-Symptomatik besteht (z.B. rheumatische Erkrankungen, Rhythmusstörungen, Angina pectoris, chronische Schmerzzustände). Bei Therapien mit kurativem Effekt (z.B. antibiotische Behandlung eines akuten Infektes) ist diese Prüfmethode nicht anwendbar.
Wird nur von einer Therapie auf eine zweite umgeschaltet, (Schema: Therapie A -> Therapie B oder umgekehrt) handelt es sich um einen sogenannten *Einweg*-Cross-over-Versuch (engl. *one-way-crossover*). Erfolgt hingegen noch ein weiterer Wechsel (Schema: A-> B-> A oder B ->A ->B) handelt es sich um einen *Zwei-Weg*-Cross-over. Der Cross-over-Vergleich wird häufig auch im Rahmen von klinischen Phase 1 Untersuchungen zur Ermittlung pharmakokinetischer Daten bei unterschiedlichen Applikationsformen (vergleichende Bioverfügbarkeit) eingesetzt.

7.2.3 Die einzelnen Phasen der klinischen Prüfung

Allgemeine Voraussetzungen. Bevor ein neues potentielles Arzneimittel die Stufe der klinischen Prüfung erreicht, müssen sogenannte *prä-klinische Untersuchungen* (chemische, pharmazeutisch-technologische und tierpharmakologische Studien) abgeschlossen sein. Diese Untersuchungen sind nicht nur auf den Wirkstoff selbst abzustimmen, sondern beziehen sich auch auf die für die endgültige Darreichungsform mitverwandten Hilfsstoffe. Im Rahmen der Tierpharmakologie müssen Untersuchungen zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxizität einschliesslich Teratogenität und Canzerogenität beendet sein, wobei hier je nach Untersuchungsziel, noch spezifische methodische Vorschriften (z.B. Teratogenitätsprüfung an wenigsten 2 Tierarten, davon ein Nicht-Nagetier) berücksichtigt sein müssen. Bei toxikologischen Untersuchungen wird in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer zwischen akuter, subakuter und chronischer Toxizität unterschieden.

Unter *akuter Toxizität* versteht man die durch Applikation einer Einzeldosis hervorgerufenen toxischen Effekte. Die Beobachtungszeitspanne beträgt bei der akuten Toxizitätsprüfung eine

bis maximal 2 Wochen. Bei Untersuchung der *subakuten Toxizität* wird das Pharmakon während einer Zeitspanne von 14-28 Tagen wiederholt appliziert. Diese Prüfphase dient weiterer Abgrenzung der toxischen bzw. noch verträglichen Dosenbereiche sowie Erkennung spezifischer Phänomene (z.B. Kumulation, Toleranz). *Chronische Toxizitätsprüfungen* erstrecken sich über Zeiträume von 3 bis zu 24 Monaten. Der Prüfstoff wird dabei meist in 3 verschiedenen Dosierungen zugeführt. Die höchste Dosis soll dabei so gewählt werden, daß eindeutige Schadwirkungen auftreten, während zumindest eine der anderen Dosen keine physiologischen, biochemischen oder morphologischen Schadeffekte auslösen soll. Am Ende der jeweils vorgesehenen Applikationsperioden werden die Organe mikroskopischen und biochemischen Untersuchungen unterzogen.

Wesentlicher Zweck der Toxizitätsstudien ist es, die mit der Anwendung von Arzneimitteln verbundenen potentiellen Gefahren zu erkennen, sichere Dosenbereiche von toxischen Bereichen abzugrenzen und in Verbindung mit den anderen Befunden, eine Basis für die Beurteilung der Nutzen/Risiko-Raltion zu schaffen. Erst nach diesen Untersuchungen kommt der Stoff in der Regel dann auch am Menschen zur versuchsweisen Anwendung.

Klinische Prüfung, Phase 1

Diese Phase stellt die *erstmalige Anwendung eines Arzneistoffes am Menschen* dar. Sie wird auch als *Humanpharmakologie* bezeichnet. Untersuchungsziel dieser Phase ist die Ermittlung erster orientierender Aussagen über pharmakodynamische Vergleichbarkeit zum Tierversuch, pharmakokinetische Eigenschaften des Stoffes unter Berücksichtigung der Applikationsform und Applikationsart, Dosierungsrahmen und dosisbezogene Verträglichkeit, sowie zum Metabolismus. In der Regel erfolgen diese Studien an zahlenmäßig kleinen Kollektiven (oft unter 10) freiwilliger gesunder Probanden. Die geschieht meist entweder in spezialisierten Krankenhausabteilungen oder humanpharmakologischen Instituten. Die Kontrollen der physiologischen und klinisch-chemischen Parameter sind gegenüber denen in anderen klinischen Phasen engmaschiger und umfangreicher, um möglichst jede Änderung zu erfassen und Risiken zu minimieren. Die eingesetzten Versuchspläne sollen die Versuchsbedingungen bis ins Detail festlegen (z.B. ob Untersuchungen im Stehen oder Liegen erfolgen, Art und Menge von Flüssigkeitsaufnahmen usw). Schwangere dürfen in Phase 1 Untersuchungen nicht einbezogen werden, Kinder und Jugendliche nur, wenn das Präparat bereits an Erwachsenen untersucht wurde. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muß die Einnahme eines effektiven Kontrazeptivums nachgewiesen werden. Da für verschiedene Stoffe bei Gesunden erste Effekte nach Dosierungen gesehen werden, die deutlich über den therapeutischen Dosen für Erkrankte liegen (z.B. bestimmte Antiarrhythmika) können hier Phase 1 Untersuchungen auch an Erkrankten vorgenommen werden. Ebenso ist der erstmalige Einsatz von Cytostatika nur an spezifisch Erkrankten durchzuführen.

Das Studium der Effekte erfolgt in der Regel zu Beginn nach Gabe oral verabreichter Einzeldosen, wobei die Anfangsdosen Bruchteile der im Tierversuch verwandten Dosen (oder bei Vorliegen von Erkenntnissen chemisch-analoger Stoffe) in einem Bereich von 1/10 bis 1/5 der dort therapeutisch eingesetzten Dosen liegen. Diese Dosen werden dann stufenweise bis zur Auslösung von Effekten gesteigert. Dabei erfolgen zwischen der Wiederholung einer Verabreichung adäquate Pausen, die sich nach Kenntnis der möglichst frühzeitig zu ermittelnden pharmakokinetischen Daten richten. Gegebenenfalls kann die Verabreichung auch stufenweise (mit Infusion) erfolgen, wenn das potentielle Medikament später für eine parenterale Applikation vorgesehen ist. Wenn möglich, sollte das Präparat bereits in der gleichen pharmazeutischen Formulierung verabreicht werden, wie es zum späteren therapeutischen Gebrauch vorgesehen ist.

Nach Vorlage der Ergebnisse der Applikation von Einzeldosen kann die Untersuchung dann unter wiederholten Dosierungen (*Steady-State-Untersuchungen*) fortgesetzt werden. Dabei ist insbesondere auf das Auftreten potentieller Nebenwirkungen (z.B. allergische Erscheinungen) zu achten.

Klinische Prüfung, Phase 2

Erste therapeutische Anwendung eines Arzneimittels. Die in dieser Phase durchgeführten Studien dienen dem erstmaligen Nachweis von *Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unter indikationsbezogen realistischen Verhältnissen.* Typische Fragestellungen sind dabei: Ist die eingesetzte Substanz bei der vorliegenden Erkrankung überhaupt und in welchem Ausmaß wirksam? In welchem Ausmaß treten unerwünschte Wirkungen auf? Stehen die Nebenwirkungen in einem angemessenen Verhältnis zur Hauptwirkung? In welchem Verhältnis steht der Prüfstoff zur bisher anerkannten Standard-Medikation?

Die Klärung dieser Fragen erfolgt noch an relativ kleinen Kollektiven (Größenordnungen zwischen 30 und 300 Patienten) und hängt von Indikation und Aussagekraft der Messparameter ab. Da für bestimmte Indikationen an einem Untersuchungsort nicht ausreichende Fallzahlen zu erreichen sind, erfolgen dann Studien dieser Phase auch als sogenannte *multizentrische* Prüfungen. Hierunter versteht man an verschiedenen Untersuchungsstätten nach gleichem Prüfprotokoll erfolgende klinische Prüfungen. Dies ermöglicht (insbesondere bei selteneren Erkrankungen) die Erzielung höherer Fallzahlen, somit eine Beschleunigung der Resultate. Unter der Voraussetzung einer Gegebenheit weitgehend ausgeglichener Qualität der Untersuchungsstätten (was aber durchaus nicht immer der Fall ist und daher dann methodisch problematisch sein kann) bietet die multizentrische Prüfung die Möglichkeit, die Gültigkeit therapeutischer Effekte über deren Reproduzierbarkeit abzusichern. Gleichzeitig kann untersucht werden, ob verschiedene Effekte (z.B. Nebenwirkungsrate) regionale Unterschiede zeigen.

Die für den Effektnachweis herangezogenen Meßparameter sollen für die vorliegende Erkrankung *spezifisch*, *empfindlich* und möglichst *objektiv* sein. Zur Beurteilung der allgemeinen Verträglichkeit erfolgt eine breit angelegte und engmaschige Kontrolle auch unspezifischer klinisch-chemischer und physiologischer Parameter. Erkrankungen, die häufig an bestimmten Organen Schädigungen verursachen, erfordern die ausführliche Untersuchung der entsprechenden organspezifischen Parameter (z.B. Nieren- oder Leberwerte).

Die Applikation des potentiellen Medikaments erfolgt in der pharmazeutischen Formulierung, die für die spätere Therapie vorgesehen ist. Als Ausgangsbasis für die Dosierung dienen die Ergebnisse der Phase 1, doch muß häufig eine Anpassung der Dosierung an die neue pathophysiologische Situation vorgenommen werden. Hierzu dienen *Titrationsperioden*, wobei für jeden Patienten individuell die Dosis als effizient ermittelt wird, die in der Lage ist, bestimmte Parameter in einem vorgegebenen Ausmaß zu ändern (z.B. Senkung von Blutdruck oder Pulsfrequenz auf einen vorbestimmten Wert). Aus den Individualwerten lassen sich dann statistische Standard-Dosierungen ermitteln. Wie in Phase 1 erfolgt die Prüfung in der Phase 2 stets zuerst an Erwachsenen. Schwangere, Stillende und Patienten in lebensgefährdetem Zustand sind nicht einzubeziehen, es sei denn die Indikation ist speziell für eine dieser Gruppen vorgesehen (z.B. Abstillmittel, Cytostatika).

Die Dauer der Prüfung in dieser Phase kann nicht schematisch festgelegt werden und ist abhängig von der Indikation. Sie sollte, in der Regel aber 3 Monate nicht überschreiten. Dem Auftreten von Nebenwirkungen wird in der Phase 2 besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da gegebenenfalls entsprechende Nebenwirkungsraten (sowie deren Art und Ausmaß) ausschlaggebend für die Entscheidung eines Abbruches oder der Fortsetzung der klinischen Prüfung sind. Dabei ist unter Bezug auf den vorliegenden Schweregrad der untersuchten Erkrankung abzuwägen, ob die ermittelten unerwünschten Wirkungen in einem annehmbaren Verhältnis zu den potentiellen therapeutischen Vorteilen stehen. Gleichzeitig sollte in der Phase 2 bereits untersucht werden, ob die allgemeine Verträglichkeit des Präparates bei bestimmten Kombinationen, die häufig bei der vorliegenden Erkrankung eingesetzt werden, verändert wird (z.B. Prüfung der Verträglichkeit von Antihypertensiva bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika).

Auf Basis der Ergebnisse kann in der Phase 2 für bestimmte Krankheits-Konstellationen schon eine Einengung der Indikation und Aufstellung erster Kontraindikationen erfolgen. Eine Feststellung bisher noch unbekannter Effekte therapeutisch-positiver Art ist demgegenüber hier seltener. Letztlich kann in der Phase 2 auch festgestellt werden, ob der eingesetzte Prüfstoff Gewöhnungseigenschaften zeigt.

Klinische Prüfung, Phase 3

Breite Anwendung unter Klinik- und Praxisbedingungen. Methodisch besteht prinzipiell kein Unterschied zu Phase 2. Die Besonderheit liegt nur in der größeren Zahl einbezogener Patienten, wodurch der therapeutische Schluss auf die Gesamtpopulation auf eine breitere Basis gestellt wird. Insbesondere können in Phase 3 nun auch seltener auftretende unerwünschte Wirkungen erfaßt werden. Durch stärker praxisbezogene Bedingungen lassen sich bei der Therapiebeurteilung zudem auch bestimmte Umweltfaktoren und pharmakogenetische Einflüsse besser berücksichtigen. Bisher nicht untersuchte Untergruppen mit gemeinsamen Merkmalen (z.B. Patienten mit bestimmten Organschädigungen oder anderen medikamentösen Vorbehandlungen) können differenzierter beurteilt werden.

Die höheren Patientenzahlen (zwischen mehreren Hundert und mehreren Tausend) bedingen in der Regel für die Durchführung von Phase 3 Untersuchungen den Einsatz *multizentrischer* Prüfungen. Insgesamt führt die Phase 3 zur Präzisierung der Indikationen, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen und bietet Hinweise zu einer differenzierteren Positionierung der neuen Therapie im Rahmen der vorhandenen vergleichbaren Therapeutika. Da die Dauer der Behandlung in dieser Phase durchaus schon 1-3 Jahre betragen kann, lassen sich auch erste Aspekte der Langzeitverträglichkeit gewinnen. In der Regel wird das neue Medikament nach Vorlage geeigneter klinischer Phase 3 Studien von den Gesundheitsbehörden zugelassen.

Klinische Prüfung beim niedergelassenen Arzt

Für zahlreiche Arzneimittel ist die Prüfung im Klinikbereich ungeeignet, da die für ihren Einsatz vorgesehenen Erkrankungen in der Regel keiner klinischen Behandlung bedürfen und somit in der Klinik entweder keine oder nicht ausreichende Anzahlen entsprechender Patienten zur Verfügung stehen. Erkrankungen, die in diesen Bereich fallen, sind z.B. Fettsucht, Eisenmangelanämien, Erkältungskrankheiten, hypotonische Beschwerdekomplexe, leichte Hypertonien, klimakterische Beschwerden, Kopfschmerzen, Migräne, Myalgien, Obstipationen, pektanginöse Beschwerden, Venenerkrankunge. Darüber hinaus aber auch jene schwereren Krankheitsbilder, die nach Durchlaufen einer klinischen Behandlung einer längeren Nach- oder Fortbehandlung im außerklinischen Bereich bedürfen (z.B. Zustand nach Myokardinfarkt, Tumorerkrankungen). Der niedergelassene Arzt verfügt hier zudem gegenüber dem Kliniker auf Grund jahrelanger Kenntnis der entsprechenden Patienten auch über Detailinformationen zu deren Lebensbedingungen und individuelle Reaktionen, sowie über größere Erfahrung in der Behandlung solcher Erkrankungen. Unter den praxisbezogenen Verhältnissen lassen sich auch Nebenwirkungen, die im klinischen Bereich nicht so deutlich oder auch gar nicht festzustellen sind ermitteln (z.B. Alltagseffekte wie Müdigkeit, Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit) wie sie u.a. nach Gabe von Antihistaminika, Antihypertensiva, codeinhaltigen Antitussiva und Psychopharmaka gesehen werden, weiterhin Gewöhnungseffekte und allergische Reaktionen. In der Regel liegt die Ebene, auf der niedergelassen Ärzte (meist in Form multizentrischer Prüfungen) einbezogen werden in der Phase 3.

Klinische Prüfung, Phase 4

Langzeituntersuchung nach Marktausbietung. Akute Effekte einer Arzneitherapie (z.B. Senkung eines erhöhten Blutdruckes oder Beseitigung rheumatischer Beschwerden) ergeben keine Aussagen über die *Dauerprognose* der behandelten Grunderkrankung. Ebensowenig läßt sich im Rahmen zeitlich enger limitierter Studien eine Quantifizierung der allgemeinen Risiken einer Therapie, (z.B. Klärung des Zusammenhangs der Einnahme von Kontrazeptiva mit dem Auftreten von Thrombose oder einem potenziellen Krebsrisiko) erreichen. Dies erfordert vielmehr langfristig und breit angelegte Untersuchungen mit sehr großen Patientenzahlen, Phase 4 Feldstudien. Die Frage potentiell mutagener Eigenschaften läßt sich überhaupt erst unter Einbezug zweier aufeinander folgender Humangenerationen

feststellen (wobei das Auftreten solcher Effekte auch bei der zweiten Generation oft erst spät offenbar wird).
Umgekehrt können im Rahmen großer Fallzahlen aufgetauchte Zufallsbeobachtungen dann auch zur Auslösung gezielter Fahndungen führen, die *neue positiv-therapeutische Aspekte* beinhalten. So ließ sich z.B. das Anwendungsspektrum des Antimalariamittels Chloroquin auf rheumatische Erkrankungen erweitern. Die Sicherung der potenziellen neuen Indikationen bedarf dann ggfs. wieder erneuter Untersuchungen auf Ebenen der Phasen 2 und 3. Letztlich dient somit die langfristige Analyse durch Phase 4 Untersuchungen der *Positionsbestimmung einer Therapie im Rahmen des vorhandenen und vergleichbaren Arzneimittelspektrums* und beinhaltet hierbei auch *ökonomische* Aspekte. Eine prinzipielle Revision der ursprünglichen therapeutischen Einschätzung kann sich somit verschiedentlich auch noch im Rahmen der Phase 4 ergeben.

Generell ist daher davon auszugehen, daß jedes Arzneimittel vom Tag der Ausbietung bis hin zur Rücknahme aus dem Arzneimittelmarkt einer ständigen Überprüfung unterliegt.